



FACULTAD DE BIOLOGÍA, CIENCIAS AMBIENTALES Y  
QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica  
Unidad Docente de Química Orgánica

TESIS DOCTORAL

**REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C EN AGUA  
CATALIZADAS POR COMPLEJOS CARBENO  
N-HETEROCÍCLICO DE Pd(II) HIDROSOLUBLES.**

**Marina Ramírez Fernández**

Alcalá de Henares 2016





FACULTAD DE BIOLOGÍA, CIENCIAS AMBIENTALES Y

QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica

Unidad Docente de Química Orgánica

TESIS DOCTORAL

2016

**REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C EN AGUA  
CATALIZADAS POR COMPLEJOS CARBENO  
N-HETEROCÍCLICO DE Pd(II) HIDROSOLUBLES.**

Doctorado en Química Fina

Memoria presentada en la Universidad de Alcalá para optar al grado de  
Doctor en Química por la licenciada **Marina Ramírez Fernández**

Directores: Dra. Carmen López Mardomingo y Dr. Ernesto de Jesús  
Alcañiz





**CARMEN LÓPEZ MARDOMINGO**, Profesora Titular de Universidad del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá

y

**ERNESTO DE JESÚS ALCAÑIZ** Catedrático de Universidad del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria Titulada **“Reacciones de acoplamiento C-C en agua catalizadas por complejos carbeno N-heterocíclico de Pd(II) hidrosolubles”** ha sido realizada por Marina Ramírez Fernández en el Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá con nuestra inmediata dirección y autorizamos su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares, a 20 de septiembre de 2016

Fdo. Dra. D<sup>a</sup>. Carmen López Mardomingo

Fdo. Dr. D. Ernesto de Jesús Alcañiz



**CAROLINA BURGOS GARCÍA**, Directora del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA:

Que la presente Memoria Titulada **“Reacciones de acoplamiento C-C en agua catalizadas por complejos carbeno N-heterocíclico de Pd(II) hidrosolubles”** ha sido realizada por Marina Ramírez Fernández en el Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá, y cumple todos los requisitos para su presentación como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares, a 20 de septiembre de 2016

Fdo. Dra. D<sup>a</sup>.Carolina Burgos García



## Agradecimientos

Una vez finalizada esta etapa de mi vida me gustaría agradecer a todas aquellas personas que de una forma u otra habéis contribuido a que todo esto fuera posible.

En primer lugar, a mis directores de Tesis, la Dra. Carmen López Mardomingo y el Dr. Ernesto de Jesús por darme la oportunidad de realizar este trabajo y dirigirlo. A Ernesto por dejarme formar parte de DENDROCAT y a Carmen por abrirme las puertas de su laboratorio.

A Juan Carlos, por confiar en mí, antes, durante y después de esta etapa. Por enseñarme, apoyarme y animarme a comenzar/terminar esta aventura. Muchas gracias, porque has estado siempre que lo he necesitado.

A Román, por tu paciencia y dedicación constante. Por enseñarme y además de esa manera tan especial, de la que sólo tú eres capaz. Por escucharme, aguantarme y hacer que todo parezca fácil. Además, de toda tu contribución en los RMN presentes en esta Tesis.

A Camino, por ser como eres, única. Por tu cariño, comprensión, apoyo absoluto, ayuda, risas, momentos... Simplemente por todo y por lo que nos queda.

A mis compañer@s DENDROCAT, los que ya no estáis Rober, Juanma, Edwin, Andrea, Mireia, Ana 2...los que seguís Ana, Georgiana, Adela...Gracias por vuestra ayuda y apoyo. No he podido estar mejor rodeada! En especial, al equipo Jaca! Nunca olvidaré los buenos ratos que hemos pasado juntos y todo lo que he aprendido a vuestro lado, ha sido un gran placer compartir estos años con vosotr@s. Os deseo lo mejor tanto a nivel profesional como lo más importante a nivel personal.

Quiero agradecer al departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica su ayuda y colaboración cuando la he necesitado. En especial a la dirección del departamento, profesorado, técnicos de laboratorio y secretaría.

A mis compañer@s de Orgánica, en especial a Gonzalo, por tener ese don de tranquilizarme y sacarme una sonrisa cuando más lo he necesitado. Y porque ha sido maravilloso compartir contigo el labo de al lado, me has enseñado mucho. También a Raúl y Alberto por ayudarme siempre y “prestarme” sus reactivos.

A mis compañer@s de Inor, que han hecho estos años sean más agradables. En especial a las chicas “Bio” (Tania, Maroto, Cornelia...me ha encantado compartir con vosotras muy buenos ratos y conversaciones) y a la gente del grupo de Tomás. A Mayte compañera de comida y risas, a Fran que

aunque hace “poco que coincidimos” te deseo lo mejor para esta recta final y a Isabel por ser tan dulce y educada. También quiero agradecer a Adrián los buenos ratos que he pasado con él además de sus conversaciones y consejos.

A Eva, porque has sido un apoyo fundamental todos estos años y espero que lo sigas siendo por muchos años más, gracias por estar a mi lado cuando lo he necesitado.

A Silvia y Beatriz, porque desde que os fuisteis esto no volvió a ser lo mismo, por todos los buenos momentos que hemos pasado juntas y porque podamos repetir pronto “alguna escapada”.

A Rober, porque nunca sabrás lo mucho que te he echado de menos, eres un gran compañero y mucho mejor amigo. Gracias por todo, te deseo lo mejor. A Carlos, porque has estado siempre ahí y me ha encantado estar ahí contigo.

Esta aventura comenzó con la licenciatura, y no me puedo olvidar de mis amig@s que han estado conmigo en los momentos más difíciles y que por suerte tengo la suerte de mantener a mi lado...En especial a Belén, Silvia y Sheila.

A mis compis de Máster, en especial a Natalia y a Matías, que han sido muy buenos compañeros e imprescindibles en esta etapa. Gracias

Una clave del éxito es sin duda tus amigos, aquella familia que tú eliges durante tu camino, y yo estoy muy agradecida al destino de haber puesto en este “camino de baldosas amarillas” gente tan especial y maravillosa en mi vida. Cynthia, Erika, Marina, Laura, Eva y Laurita, gracias por formar parte de mí.

A mi familia, en especial a mi madre, sin ti nada de esto hubiera sido posible, gracias por ser la mujer más maravillosa del mundo, a mi hermana la niña de mis ojos, a mis abuelos Carmen y Mariano, a mis tíos y mis prim@s, mis suegros, mis cuñados y mi sobrina.

Y sin duda, a ti Santi, por ser lo mejor que me ha pasado, por ser mi mitad, por dejarme soñar a tu lado y por haber estado y estar conmigo en todas las etapas de mi vida, no existen palabras para explicar lo mucho que haces por mí, Te quiero. Gracias por formar conmigo esta “gran familia” y darme lo más bonito e inmenso de la vida.

A Santi

“Haz de tu vida un sueño, y de tu sueño una realidad.”

Antoine de Saint-Exupéry





$\delta$	Desplazamiento químico (RMN)
$\mu$	Micro
Acac	Acetilacetato
Ar	Arilo genérico
Aq	Fase acuosa
COSY	Correlation spectroscopy $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ (RMN)
CG	Cromatografía de gases
CG-FID	Cromatografía de gases con detector de ionización de llama
CG-MS	Cromatografía de gases acoplado a un espectrómetro de masas como detector
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO/ <i>dms</i>	Dimetilsulfóxido
DOSY	Diffusion ordered spectroscopy
EM	Espectrometría de masas
ESI	Ionización por electrospray (EM)
HD	Reacción de hidrodeshalogenación
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation (RMN)
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation (RMN)
IMes	1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
Imz	Imidazol
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
IPr-SO <sub>3</sub>	1,3-Bis[2,6-diisopropil-4-(sulfonato de sodio)fenil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ileno
IPent-SO <sub>3</sub>	1,3-Bis[2,6-bis(3-pentil)-4-(sulfonato de sodio)fenil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ileno
<i>m/z</i>	Relación masa/carga (EM)
Ma	Anhídrido maléico
Me	Metilo
MHz	Megahercio
MWCO	Peso molecular de corte (molecular-weight cut-off)

MW	Microondas
NHC	Carbeno N-heterocíclico
$^nJ$	Constante de acoplamiento espín-espín a través de n enlaces
P.e.	Punto de ebullición
P.f.	Punto de fusión
PEG	Poli(etilen)glicol
PEPPSI	Pyridine, echanced precatalyst, preparation, stabilization and initiation
Ppm	Partes por millón
Rf	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
SM	Reacción de Suzuki-Miyaura
TBAB	Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
TOF	( <i>Turnover frequency</i> ) Frecuencia de ciclos
TON	( <i>Turnover number</i> ) Número de ciclos
TPG-750M	Succinato de polioxietileno- $\alpha$ -tocoferol

<b>I. Introducción general, antecedentes y objetivos</b>	1
I.1. Reacciones de acoplamiento	3
I.2. Ligandos carbeno N-heterocíclico	5
I.3. El agua como medio de reacción en las reacciones catalizadas por metales de transición	7
I.4. Objetivos	11
I.5. Estructura de la memoria	12
I.6. Bibliografía	14
<b>II. Reacciones de Hiyama en medio acuoso</b>	17
II.1. Introducción y estudios previos	19
II.2. Discusión de los resultados	23
II.2.1. Ensayos preliminares con complejos $\beta$ -dicetiminato alquil fosfina de paladio(II)	23
II.2.2. Ensayos preliminares con complejos NHC de paladio(II)	29
II.2.3. Optimización de las condiciones de reacción con el Silanolato <b>3</b>	32
II.2.4. Extensión de la reacción para otros cloroarenos	35
II.2.5. Estudio comparativo de precatalizadores	38
II.3. Conclusiones	39
II.4. Parte experimental	40
II.4.1. Procedimientos generales	40
II.4.2. Síntesis y caracterización del complejo $\beta$ -dicetiminato de paladio ( <b>1</b> )	41
II.4.3. Síntesis de los silanolatos <b>2</b> , <b>3</b> y <b>4</b>	44
II.4.4. Optimización de las condiciones de reacción	50
II.4.5. Síntesis y caracterización espectroscópica de bifenilos	52
II.4.6. Estudio de la actividad catalítica de los distintos precatalizadores	61
II.5. Bibliografía	63

<b>III. Síntesis de complejos del ligando altamente voluminoso IPent-SO<sub>3</sub></b>	65
III.1. Introducción	67
III.2. Discusión de resultados	74
III.2.1. Síntesis y caracterización de la sal sódica 1,3-bis[4-sulfonato-2,6-bis(3-pentil)fenil] imidazolio ( <b>10</b> )	74
III.2.2. Síntesis y caracterización de complejos monocarbena (IPent-SO <sub>3</sub> ) de paladio ( <b>13</b> y <b>14</b> )	76
III.2.3. Comparación de precatalizadores para la reacción de Suzuki-Miyaura en medio acuoso	83
III.3. Conclusiones	86
III.4. Parte experimental	87
III.4.1. Síntesis de 2,6-bis(3-pentil)anilina ( <b>6</b> )	87
III.4.2. Síntesis de la sal sódica 1,3-bis[(4-sulfonato-2,6-bis(3-pentil)fenil)imidazolio] ( <b>10</b> )	88
III.4.3. Síntesis de los complejos IPentSO <sub>3</sub> de paladio: Na <sub>2</sub> [(IPent-SO <sub>3</sub> )PdCl(alilo)] ( <b>13</b> ) y Na <sub>3</sub> [(IPent-SO <sub>3</sub> )PdCl <sub>3</sub> ] ( <b>14</b> )	96
III.2.4. Estudio de la actividad catalítica de los complejos NHC-Pd sulfonados	103
III.5. Bibliografía	106
<b>IV. Reacciones de Suzuki-Miyaura en agua</b>	109
IV.1. Introducción	111
IV.2. Discusión de resultados	115
IV.2.1. Estudio previo	115
IV.2.2. Influencia del oxígeno en la reacción de SM	116
IV.2.3. Influencia de otros factores en la reacción de SM	124
IV.2.4. Aplicaciones de la reacción de SM. Síntesis de diferentes familias de compuestos orgánicos	130
IV.2.4.1. Síntesis de bifenilos	128
IV.2.4.2. Síntesis de derivados heterocíclicos	134
IV.2.4.3. Síntesis de compuestos vinílicos	136
IV.2.5. Reacciones consecutivas “one pot”: acoplamiento de SM seguido de oxidación del alcohol bencílico	146
IV.3. Conclusiones	149

IV.4. Parte experimental	150
IV.4.1. Seguimientos de reacción mediante $^1\text{H}$ RMN	150
IV.4.2. Oxidación del alcohol isopropílico a acetona en la reacción de SM	154
IV.4.3. Síntesis de bifenilos	155
IV.4.4. Síntesis de derivados heterocíclicos	162
IV.4.5. Síntesis de compuestos vinílicos	165
IV.4.6. Reacciones consecutivas “one pot”: acoplamiento de SM seguido de oxidación del alcohol bencílico	167
IV.5. Bibliografía	169
<b>V. Reacción de mono y doble SM y HD en imidazoles</b>	173
IV.1. Introducción	175
IV.2. Discusión de resultados	180
V.2.1. Síntesis de derivados del 1-bencil-1 <i>H</i> -imidazol	180
V.2.2. Síntesis de derivados del 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol	189
V.2.3. Reacciones de SM entre 1-bencil-4,5-dicloro-1 <i>H</i> -imidazol y ácidos borónicos de distinta naturaleza	192
V.3. Conclusiones	197
V.4. Parte experimental	198
V.4.1. Preparación de la familia de 1-bencil-1 <i>H</i> -imidazoles	198
V.4.2. Preparación de la familia de 1-metil-1 <i>H</i> -imidazoles	202
V.4.3. Preparación de derivados del 1-bencil-4,5-dicloro-1 <i>H</i> -imidazol con ácidos borónicos de distinta naturaleza	204
V.4.4. Reacciones tandem “one pot”	206
V.5. Bibliografía	207
<b>Anexo: Reacciones catalíticas fallidas</b>	209
<b>Conclusiones</b>	225



## ***I. Introducción general, antecedentes y objetivos***

---

“La vida no es fácil, para ninguno de nosotros. Pero...¿qué importa! Hay que perseverar y, sobre todo tener confianza en uno mismo. Hay que sentirse dotado para realizar alguna cosa y que esa cosa hay que alcanzarla, cueste lo que cueste”

Marie Curie

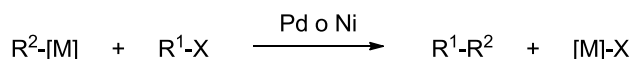




### I.1. Reacciones de acoplamiento.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, son una vía simple, eficiente y versátil para la formación de enlaces  $\sigma$  carbono-carbono en síntesis orgánica. Estas reacciones se remontan a la obra de Ullmann y Goldberg en el año 1900, donde el cobre era el promotor de la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. El cobre siguió siendo preponderante en estas reacciones hasta el trabajo pionero de Heck, Suzuki, Stille, Negishi, entre otros, que permitió el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, empleando condiciones más suaves y con una gama más amplia de sustratos. El mayor alcance de estas reacciones hizo que se convirtieran en los métodos estándar para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Los catalizadores de paladio destacan entre todos los metales de transición utilizados por su baja toxicidad, gran versatilidad, elevada estabilidad y actividad.<sup>[1]</sup>

En una reacción de acoplamiento cruzado, el agente organometálico puede ser de metales como Zn, Sn, B, Si o Mg, en función del cual se denominan reacciones de Negishi, Stille, Suzuki, Hiyama o Kumada (esquema I.1).

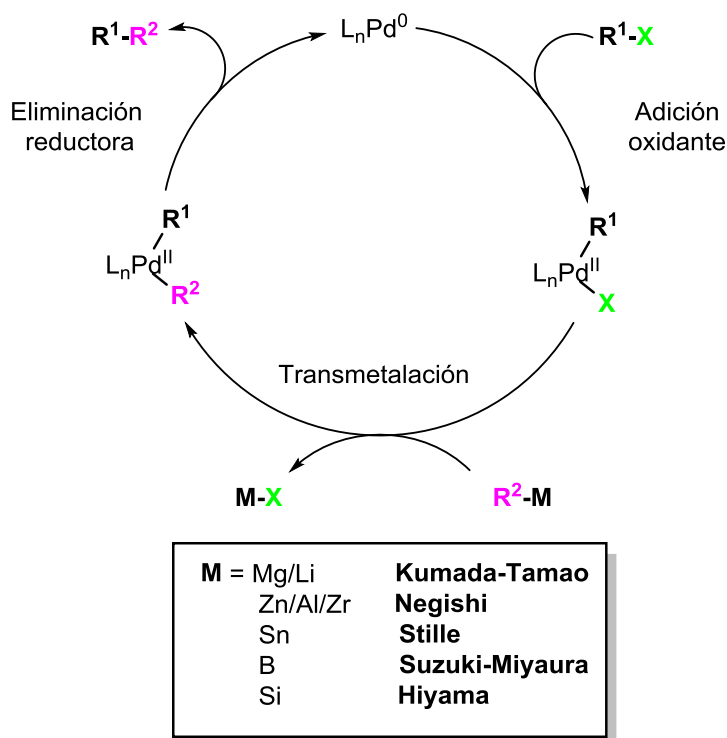


[M] = Mg/Li	Kumada-Tamao, Corriu
Zn/Al/Zr	Negishi
Sn	Stille, Migita-Kosugi
B	Suzuki-Miyaura
Si	Hiyama

**Esquema I.1.** Esquema general de las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por metales.

El ciclo catalítico general para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio consta de etapas de adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora (esquema I.2).<sup>[2]</sup> En la primera etapa se produce la activación del enlace  $Csp^2-X$  por adición oxidante del haluro de arilo (o vinilo) a la especie de  $Pd(0)$ . Este proceso permite formar una especie intermedia de  $Pd(II)$  con el haluro coordinado. En la etapa de transmetalación, se produce la transferencia del fragmento orgánico  $R^2$  desde el agente organometálico al

paladio. Finalmente, la eliminación reductora origina el producto de acoplamiento C-C deseado y regenera la especie activa de Pd(0) que permite dar comienzo a un nuevo ciclo catalítico.

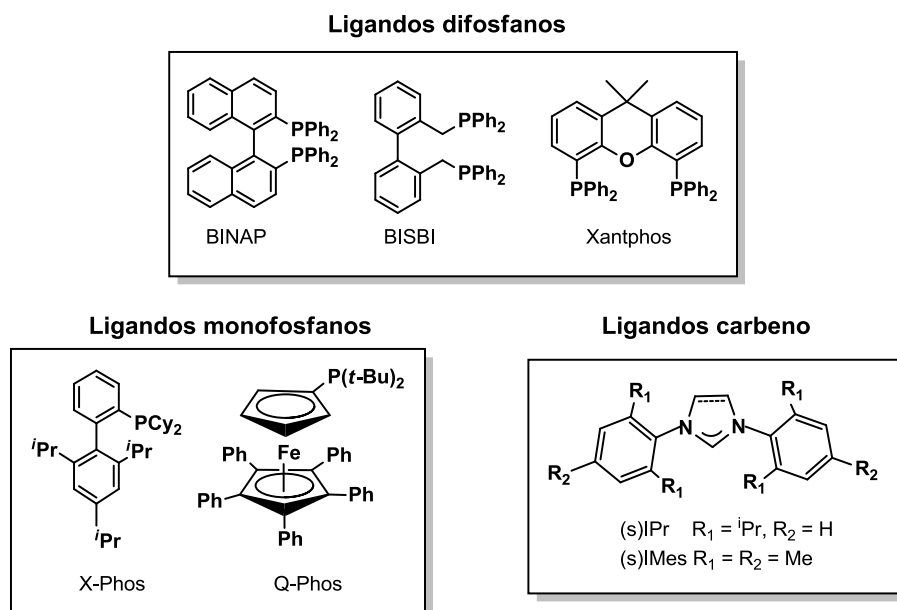


**Esquema I.2.** Mecanismo general de las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio.

Los cloruros de arilo son menos reactivos respecto a los bromo o iodo derivados, especialmente aquellos estéricamente o electrónicamente inactivados. Este comportamiento se debe a que la fortaleza del enlace C-Cl dificulta la adición oxidante (energías de disociación de enlace Ar-X: Cl, 96 kcal mol<sup>-1</sup>, Br, 81 kcal mol<sup>-1</sup>, I, 65 kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>[3]</sup> Sin embargo, debido al bajo coste y mayor disponibilidad de los cloruros orgánicos, existe un elevado interés en el diseño de catalizadores capaces de llevar a cabo su activación en condiciones suaves y utilizando bajas cargas de paladio. La modificación estructural o la preparación de ligandos voluminosos y ricos electrónicamente, ha logrado avances importantes en el empleo de cloruros de arilo en las reacciones de acoplamiento cruzado.

A modo de ejemplo, en la figura I.1, se recogen algunos de los ligandos que han permitido alcanzar una elevada eficiencia en procesos de formación de enlaces C-C (reacciones de Heck o Suzuki-Miyaura, por ejemplo),<sup>[4]</sup> C-N

(aminación de Buchwald-Hartwig),<sup>[5]</sup> o C-O,<sup>[6]</sup> a partir de cloruros de arilo mediante reacciones de acoplamiento cruzado.<sup>[7,8]</sup>



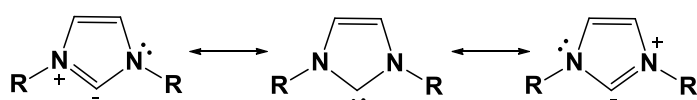
**Figura I.1.** Selección de ligandos empleados para la activación de cloruros de arilo en reacciones de acoplamiento C-C, C-N y C-O catalizadas por paladio.

## I.2. Ligandos carbeno N-heterocíclico.

En 1968, Öfele y Wanzlick<sup>[9]</sup> prepararon los primeros ejemplos de complejos de metales de transición con ligandos carbeno N-heterocíclico (NHC). Sin embargo, la química de estos complejos y sus aplicaciones en catálisis no se comenzaron a desarrollar hasta que Arduengo aisló en 1991 el primer carbeno NHC estable.<sup>[10]</sup> Las investigaciones posteriores de Bertrand, Grubbs, Hermmann, Nolan y Organ, entre otras, han contribuido al desarrollo de los NHCs como ligandos que forman complejos estables con numerosos metales de transición, y que constituyen una excelente alternativa a los ligandos fosfano en numerosos procesos catalíticos,<sup>[11]</sup> entre los que cabe destacar la metátesis de olefinas (Ru)<sup>[12]</sup> y las reacciones de acoplamiento cruzado (Pd).<sup>[13]</sup>

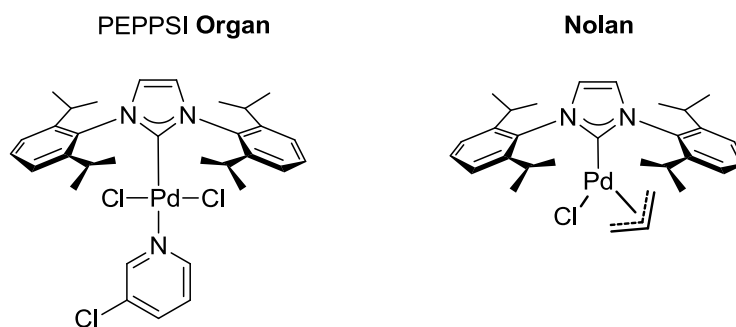
Los NHCs actúan como ligandos neutros, dadores fuertes  $\sigma$  de dos electrones, formando un enlace sencillo cuando se unen al centro metálico.<sup>[14]</sup> El carbeno es estabilizado por los átomos de nitrógeno adyacentes, que aportan densidad electrónica cedida por los pares electrónicos libres

provocando que su capacidad aceptora sea muy limitada (esquema I.4).<sup>[15]</sup> En general, se considera que los ligandos NHC son dadores  $\sigma$  más fuertes y más estables que los ligandos fosfano. Los efectos electrónicos y estéricos sobre el centro metálico de ambos tipos de ligandos son muy diferentes. Por una parte, la capacidad donadora y aceptora de los fosfanos es más dependiente de la naturaleza de los sustituyentes. Por otra parte, ya que éstos se encuentran directamente unidos al átomo dador en los fosfanos, sus sustituyentes se proyectan hacia atrás formando el llamado ángulo cónico, y en cambio, los sustituyentes de los NHCs se disponen hacia delante protegiendo el centro metálico.



**Esquema I.4.** Estructuras resonantes de un imidazol-2-ilideno 1,3-disustituido.

Estas propiedades explican la eficiencia de los NHC como ligandos espectadores en las reacciones de acoplamiento cruzado.<sup>[16]</sup> Las especies catalíticas activas en estos procesos se cree que son especies monoligadas Pd(NHC). La capacidad fuertemente dadora  $\sigma$  del carbeno produce un centro catalítico rico en electrones que facilita la adición oxidante del enlace carbono-halógeno de los sustratos, lo que es especialmente importante en el caso de los cloruros de arilo por la fortaleza del enlace carbono-cloro. Los ligandos NHC más eficientes en estos procesos suelen ser voluminosos ya que el impedimento estérico que generan puede ser beneficioso igualmente para la etapa de eliminación reductora. Ambos efectos, electrónico y estérico, pueden igualmente estabilizar la especie activa de Pd<sup>0</sup> coordinativamente insaturada, reduciendo la descomposición a paladio metálico. Los ligandos más ampliamente estudiados son, por ello, ligandos voluminosos como IPr o SIPr (figura I.1). Los precatalizadores más activos son complejos monocarbena como los representados en la figura I.2.



**Figura I.2:** Estructuras de complejos de Pd(II) introducidos por Organ<sup>[17]</sup> y Nolan<sup>[18]</sup> que son fuentes convenientes de catalizador de paladio activo en una variedad de acoplamientos cruzados.

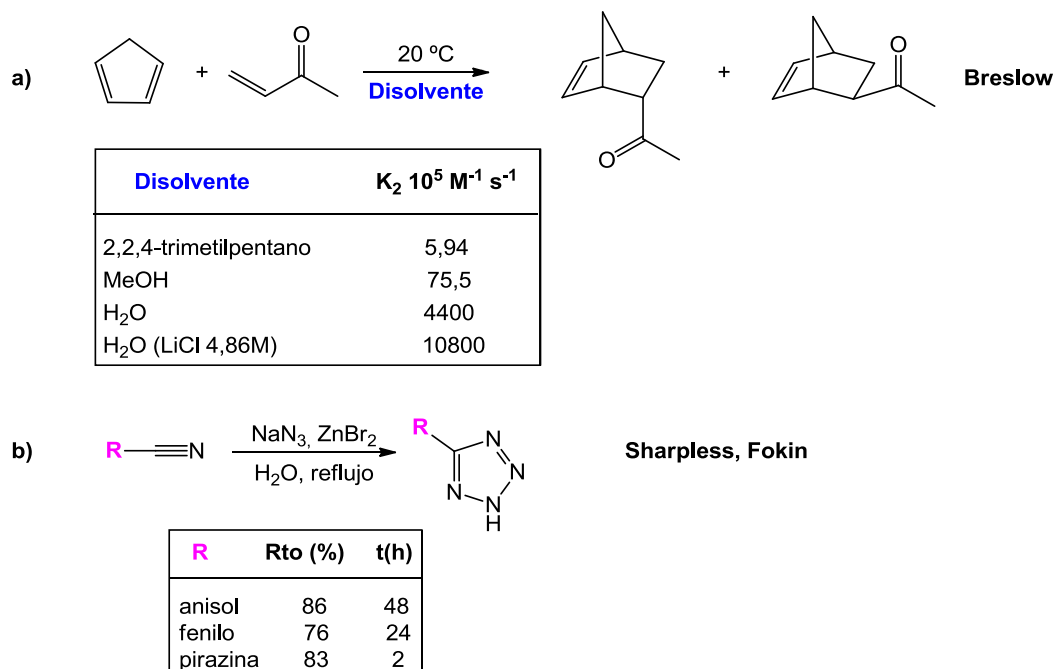
### I.3. El agua como medio de reacción en reacciones catalizadas por metales de transición.

La mayoría de las reacciones en química orgánica sintética llevadas a cabo en procesos industriales y en laboratorios de investigación usan disolventes orgánicos, debido a que permiten disolver una amplia gama de compuestos orgánicos y pueden ser eliminados fácilmente gracias a su volatilidad. Sin embargo, los disolventes orgánicos son a menudo tóxicos, inflamables, no reciclables y además, poseen unas capacidades caloríficas bajas.

En cambio, el agua, aparte de ser una de las moléculas más abundantes de la tierra, si la comparamos con los disolventes orgánicos, no es tóxica ni inflamable y presenta una gran capacidad calorífica. Todo esto unido a sus beneficios medioambientales ha provocado un creciente interés por parte de la comunidad científica en poder llevar a cabo reacciones de síntesis orgánica en este medio.

El interés actual por la síntesis orgánica en agua tiene su origen en el descubrimiento por Breslow<sup>[19]</sup> de que las reacciones pericíclicas, tipo Diels-Alder, se aceleraban empleando agua como disolvente (esquema I.5, apartado a). El estudio de ésta y otras reacciones como las reacciones “click” presentadas por Fokin y Sharpless,<sup>[20]</sup> utilizando agua como disolvente ha permitido reducir significativamente el número de pasos sintéticos respecto a

los protocolos tradicionales, cuando se diseñan las condiciones de reacción de forma adecuada (esquema I.5, apartado b).<sup>[21]</sup>

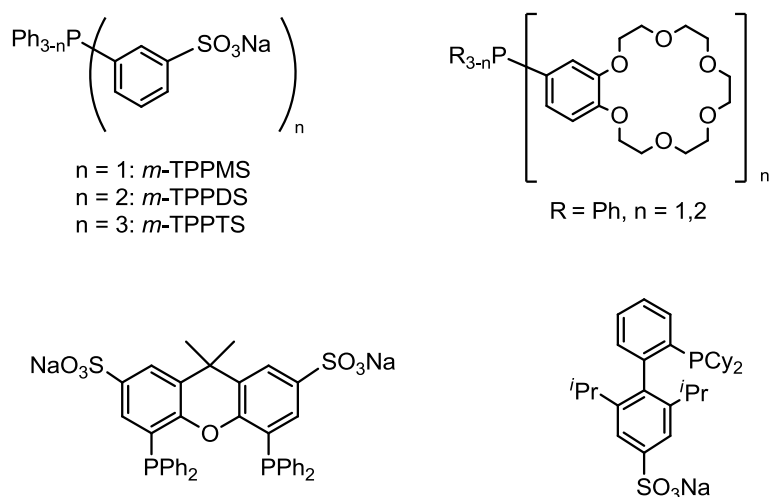


**Esquema I.5.** a) Velocidades relativas de un proceso Diels-Alder b) Síntesis de tetrazoles.

Sin embargo, actualmente existe un porcentaje limitado de reacciones llevadas a cabo en medio acuoso, debido principalmente a que la mayoría de los compuestos orgánicos presentan una baja solubilidad en agua. Dado que en los últimos años ha crecido el interés por la mejora de las reacciones de acoplamiento C-C, se está invirtiendo mucho esfuerzo en el desarrollo de sistemas catalíticos que permitan llevar a cabo estas reacciones en medio acuoso con buenas eficiencias, ya sea utilizando co-disolventes miscibles o empleando agentes de transferencia de fase. Estos agentes forman micelas solubles en el medio e introducen en su parte interna hidrofóbica los reactivos inmiscibles en la fase acuosa.<sup>[22,23]</sup> Todo ello, ha implicado una gran controversia en la literatura tanto respecto al lugar donde se produce la reacción, como la correcta aplicación de los conceptos “in water” o “on water”.<sup>[24,25]</sup>

Una ventaja del medio acuoso en catálisis homogénea es que la separación y reciclado del catalizador se simplifica si, como es habitual, los productos de reacción son insolubles en el medio y el catalizador es

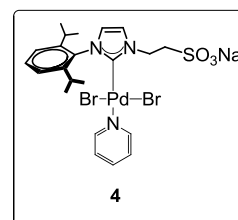
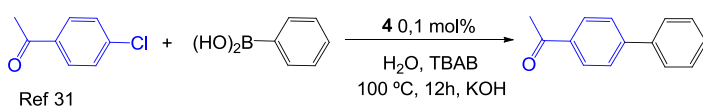
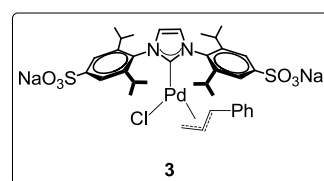
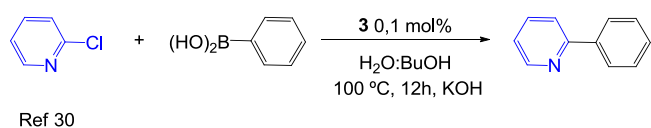
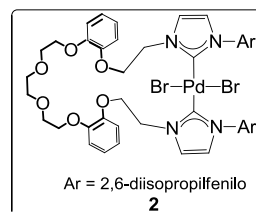
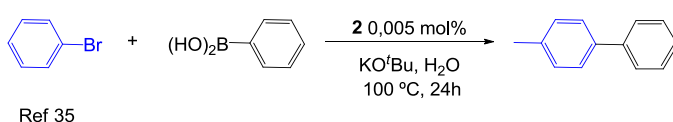
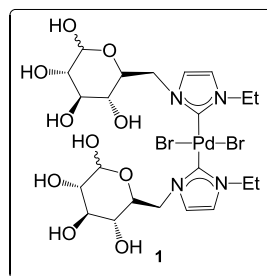
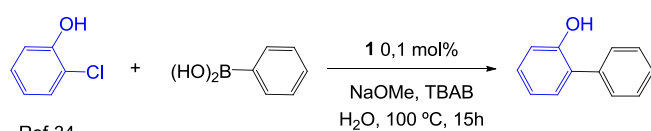
hidrosoluble. Un enfoque habitual para generar catalizadores solubles en agua en catálisis con complejos organometálicos consiste en introducir grupos hidrofílicos en ligandos tradicionales hidrofóbicos de forma que ofrezcan un mayor potencial en las reacciones catalíticas llevadas a cabo en agua.<sup>[26-28]</sup> En la figura I.3 se recogen algunos ejemplos de ligandos fosfina hidrosolubles utilizados en los últimos años en las reacciones de acoplamiento.



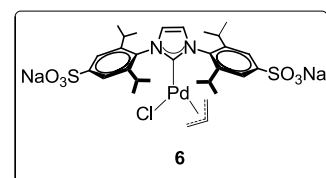
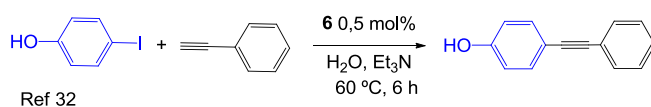
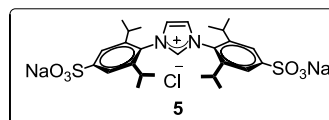
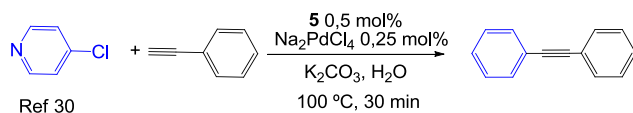
**Figura I.3.** Selección de ligandos fosfina hidrosolubles para su uso en reacciones llevadas a cabo en agua.

Los NHCs han recibido menos atención en su empleo en medios acuosos, a pesar de que los complejos de metales de transición con estos ligandos son a menudo muy resistentes a la hidrólisis debido a la fortaleza del enlace metal-carbeno.<sup>[29]</sup> El grupo de Plenio<sup>[30]</sup> fue pionero en la preparación de una familia de sales de imidazolio sulfonadas e hidrosolubles (IMes e IPr), que forman catalizadores activos para el acoplamiento de Suzuki con cloruros de arilo. Además, también se aplicaron estos ligandos en presencia de  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$  en la reacción de Sonogashira entre bromuros de arilo o cloruros de heteroarilo activados y aril acetilenos (véase figura I.4). A partir de entonces, se han desarrollado diferentes familias de complejos de paladio derivados de ligandos NHC funcionalizados con grupos hidrofílicos, para poder ser empleados como catalizadores solubles en medio acuoso en reacciones de acoplamiento C-C, como Suzuki-Miyaura,<sup>[31]</sup> Sonogashira<sup>[32]</sup> o Heck,<sup>[33]</sup> en algunos casos con buenos resultados. En la figura I.4, se han seleccionado algunos de los ejemplos de la bibliografía, donde destacan derivados de la glucosa,<sup>[34]</sup> éteres corona,<sup>[35]</sup> o los soportados en polímeros hidrosolubles.<sup>[36]</sup>

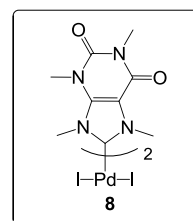
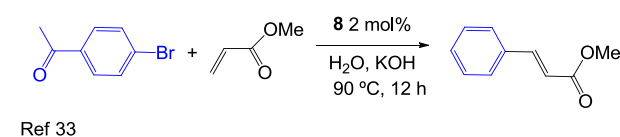
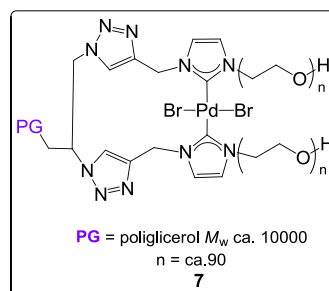
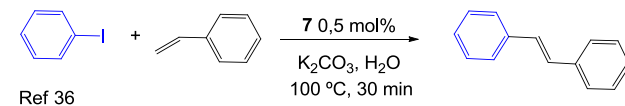
## Reacción de Suzuki-Miyaura



## Reacción de Sonogashira



## Reacción de Heck

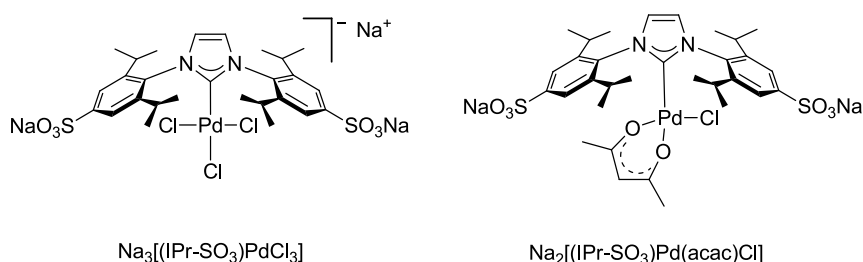


**Figura I.4.** Selección de ejemplos de reacciones de formación de enlaces C-C llevadas a cabo en agua catalizadas por paladio con NHC hidrosolubles.



#### I.4. Objetivos

Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación ha estudiado diferentes reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por paladio llevadas a cabo en medio acuoso, entre las que destacan, la reacción de arilación y vinilación de haloarenos ( $\text{ArX}$ ,  $\text{X} = \text{Br}$ ,  $\text{I}$ ) con aril y vinilalcoxisilanos catalizadas con bajas cargas de sales de paladio, a altas temperaturas, pero sin la necesidad de adicionar ni fluoruros ni otros ligandos.<sup>[37]</sup> Sin embargo, no se consiguió realizar la reacción para el caso de los cloruros de arilo ( $\text{ArCl}$ ). Por otro lado, también nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo la síntesis de nuevos complejos de paladio con el ligando NHC hidrosoluble  $\text{IPrSO}_3$  (figura I.5), que han resultado ser excelentes precatalizadores para las reacciones de Suzuki-Miyaura, dimerización de alquinos,  $\alpha$ -arilación de cetonas o hidrodeshalogenación, llevadas a cabo en medio acuoso.<sup>[38]</sup>



**Figura I.5.** Complejos con el ligando NHC hidrosoluble  $\text{IPrSO}_3$  sintetizados en nuestro grupo de investigación.<sup>[38]</sup>

El objetivo general de esta Tesis Doctoral ha consistido en estudiar la aplicación de complejos monocarbena de paladio(II) con ligandos NHC voluminosos e hidrosolubles en reacciones de acoplamiento cruzado y otros procesos catalizados por paladio en disolución acuosa.

El primer objetivo específico que se persiguió en esta Tesis Doctoral consistió en la activación de cloruros de arilo en la reacción de Hiyama empleando los complejos NHC de  $\text{Pd}(\text{II})$  hidrosolubles sintetizados previamente en nuestro grupo. Una vez alcanzada esta meta, se decidió sintetizar nuevos complejos NHC de paladio con un ligando nuevo hidrosoluble altamente voluminoso ( $\text{IPentSO}_3$ ) con el fin de, por un lado, mejorar la eficacia y el alcance de las reacciones ya estudiadas, y por otro, ensayar reacciones que no habían sido hasta el momento posibles, como por ejemplo la aminación de Buchwald-Hartwig. Desafortunadamente, una vez sintetizados los nuevos

complejos IPentSO<sub>3</sub>, no obtuvimos mejores resultados de los que se habían conseguido hasta el momento. Por ello, se decidió proseguir con los complejos IPrSO<sub>3</sub>, de síntesis más sencilla y resultados similares, y desarrollar síntesis de diferentes compuestos orgánicos a través de la reacción de Suzuki-Miyaura empleando sólo agua como disolvente para comprender mejor el comportamiento de estos complejos.

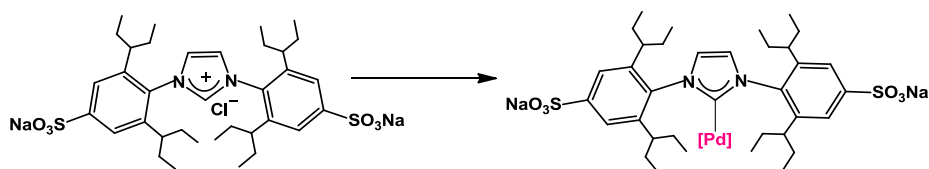
### I.5. Estructura de la memoria.

Junto con el capítulo I, que recoge la introducción general, antecedentes y objetivos, la memoria está dividida en los siguientes capítulos:

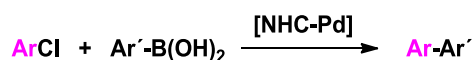
- **Capítulo II.** Activación del enlace Csp<sup>2</sup>-Cl en la reacción de Hiyama en medio acuoso empleando NHCs de paladio(II) hidrosolubles.



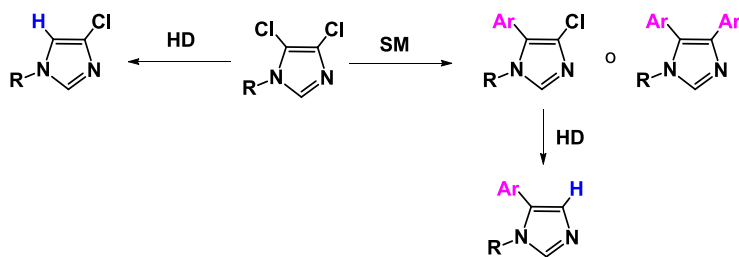
- **Capítulo III.** Síntesis y caracterización de la sal de imidazolio precursora del ligando IPentSO<sub>3</sub>, así como de algunos de sus complejos con paladio. Aplicación en la reacción de Suzuki-Miyaura llevada a cabo en medio acuoso.



- **Capítulo IV.** Reacción de Suzuki-Miyaura en agua empleando cloruros de arilo. Enfocado hacia la realización de diferentes seguimientos de reacción y la síntesis de distintas familias de compuestos orgánicos (bifenilos, bifenilos heteroarómicos y vinilos).



- **Capítulo V.** Estudio de la selectividad en las reacciones de Suzuki-Miyaura e hidrodeshalogenación en medio acuoso en derivados del 4,5-dicloroimidazol.



- **Anexo.** Resumen de algunas reacciones de acoplamiento cruzado ensayadas en agua pero cuyos resultados fueron improductivos.

Cada capítulo consta de una introducción, que recoge los antecedentes más relevantes del tema, los resultados obtenidos junto con su discusión, seguido de las principales conclusiones. Cada capítulo finaliza con una parte experimental, que recoge las condiciones del trabajo experimental, técnicas y equipos utilizados, así como el método de preparación y los datos de caracterización de los compuestos sintetizados en esta Tesis. La bibliografía se incluye en las últimas páginas de cada capítulo.

## I.6. Bibliografia

- [1] Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 2308-2322.
- [2] *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed.; de Meijere, A., Diederich, F., Eds., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**.
- [3] Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4176-4211.
- [4] Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553-5566.
- [5] Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1439.
- [6] Shelby, Q.; Kataoka, N.; Mann, G.; Hartwig, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10718-10719.
- [7] a) Bariwal, J.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 9283-9303. b) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5151-5169. c) Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3402-3415.
- [8] Li, H.; Johansson Seechurn, C. C. C.; Colacot, T. J. *ACS Catal.* **2012**, 2, 1147-1164.
- [9] Wanzlick, H. W.; Schoenherr, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 141-142.
- [10] Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361-363.
- [11] Diez-Gonzalez, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612-3676.
- [12] Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3708-3742.
- [13] Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2768-2813.
- [14] a) Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1290-1309; b) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1099-1118.
- [15] Alder, R. W.; Blake, M. E.; Chaker, L.; Harvey, J. N.; Paolini, F.; Schuetz, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5896-5911.
- [16] Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, 510, 485-496.
- [17] O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743-4748.
- [18] Marion, N.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1440-1449.
- [19] Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159-64.
- [20] a) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3275-3279 b) Chanda, A.; Fokin, V. V. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 725-748.
- [21] a) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095-3165. b) Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6302-6337.
- [22] Lindstroem, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751-2771.
- [23] a) *Metal-Catalyzed Reactions in Water*, 1<sup>st</sup> ed.; de Pierre, D. H., Cadierno, V., Eds., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2013**. b) Li, C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 68-82.
- [24] Shapiro, N.; Vigalok, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2849-2852.
- [25] Blackmond, D. G.; Armstrong, A.; Coombe, V.; Wells, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3798-3800.
- [26] a) Velazquez, H. D.; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7032-7060. b) Levin, E.; Ivry, E.; Diesendruck, C. E.; Lemcoff, N. G. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 4607-4692.
- [27] a) K. H. Shaughnessy, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 643-710. b) *Aqueous-phase organometallic catalysis: Concepts and Applications*, ed. B. Cornils and W. A.

- Herrmann, WileyVHC, Weinheim, 2nd edn, **2005**. c) F. Joó, *Aqueous Organometallic Catalysis*, Springer, **2001**. d) Schaefer, S.; Frey, W.; Hashmi, A. S. K.; Cmrecki, V.; Luquin, A.; Laguna, M. *Polyhedron*. **2010**, 29, 1925-1932.
- [28] Shaughnessy, K. H. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 643-710.
- [29] a) Velazquez, H. D.; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7032. b) Schaper, L.-A.; Hock, S. J.; Herrmann, W. A.; Kuehn, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 270.
- [30] a) Fleckenstein, C.; Roy, S.; Leuthaeusser, S.; Plenio, H. *Chem. Commun.* **2007**, 2870-2872. b) Roy, S.; Plenio, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1014-1022.
- [31] Zhong, R.; Poethig, A.; Feng, Y.; Riener, K.; Herrmann, W. A.; Kuehn, F. E. *Green Chem.* **2014**, 16, 4955-4962.
- [32] Zhang, C.; Liu, J.; Xia, C. *Cuihua Xuebao* **2015**, 36, 1387-1391.
- [33] Luo, F.-T.; Lo, H.-K. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1262-1265.
- [34] Yang, C.-C.; Lin, P.-S.; Liu, F.-C.; Lin, I. J. B.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M. *Organometallics* **2010**, 29, 5959-5971.
- [35] Zhang, X.; Qiu, Y.; Rao, B.; Luo, M. *Organometallics* **2009**, 28, 3093-3099.
- [36] Schoenfelder, D.; Nuyken, O.; Weberskirch, R. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4648-4655.
- [37] a) Gordillo, Á.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3517-3520 b) Gordillo, Á.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4584-4585. c) Gordillo, A.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *Chem. Commun.* **2007**, 4056-4058 d) Gordillo, Á.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3517-3520.
- [38] a) Garrido, R.; Hernández-Montes, P. S.; Gordillo, Á.; Gómez-Sal, P.; López-Mardomingo, C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2015**, 34, 1855-1863. b) Roberto Garrido, Tesis doctoral Universidad de Alcalá, **2014**.



## ***II. Reacciones de Hiyama en medio acuoso***

---

“Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo”

Albert Einstein

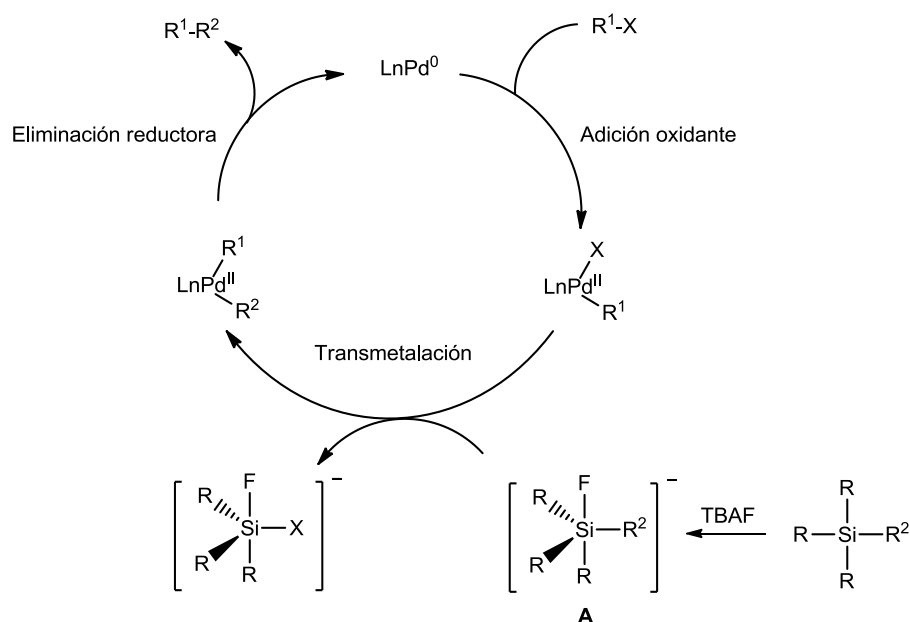




## II.1. Introducción y estudios previos.

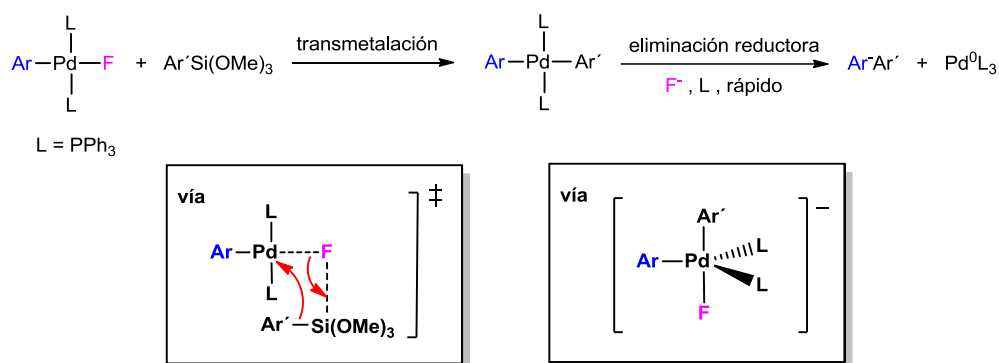
Hiyama demostró a finales de los ochenta que los organosilanos podían participar como agentes de transmetalación en reacciones de acoplamiento C-C. De esta manera, los organosilanos se convirtieron en una alternativa viable a otros agentes organometálicos empleados anteriormente en reacciones de Kumada y Corriu, Negishi, Stille y Suzuki-Miyaura. A pesar de las ventajas de tipo práctico y medioambiental, la nueva reacción requería el empleo de un nucleófilo promotor con el fin de activar las especies organosilano que son poco reactivas debido a la baja polarización del enlace C-Si. En un principio se consideró imprescindible la adición de iones fluoruro en forma de sales (TBAF, TSAF, CsF. etc.) para facilitar el acoplamiento entre los reactivos orgánicos de silicio con los haloderivados catalizada por paladio.<sup>[1,2,3]</sup>

El ciclo catalítico de la reacción de Hiyama es similar a la de otras reacciones catalizadas por metales de transición: primero se produce la adición oxidante del haloderivado a la especie de Pd(0), seguido de una reacción de transmetalación, para a continuación, dar la eliminación reductora que conduce al producto (esquema II.1).<sup>[4,5]</sup> Se considera que la elevada afinidad de los iones de fluoruro por el centro de silicio ayuda a reducir la barrera de activación en la etapa de transmetalación mediante la formación de un intermedio silicato pentacoordinado estable **A**, que facilita la transferencia del grupo orgánico del silicio al paladio. La formación de esta especie aniónica se consideró durante mucho tiempo crucial para que la reacción tuviera lugar.



**Esquema II.1.** Mecanismo de la reacción de Hiyama en presencia de iones fluoruro.<sup>[4]</sup>

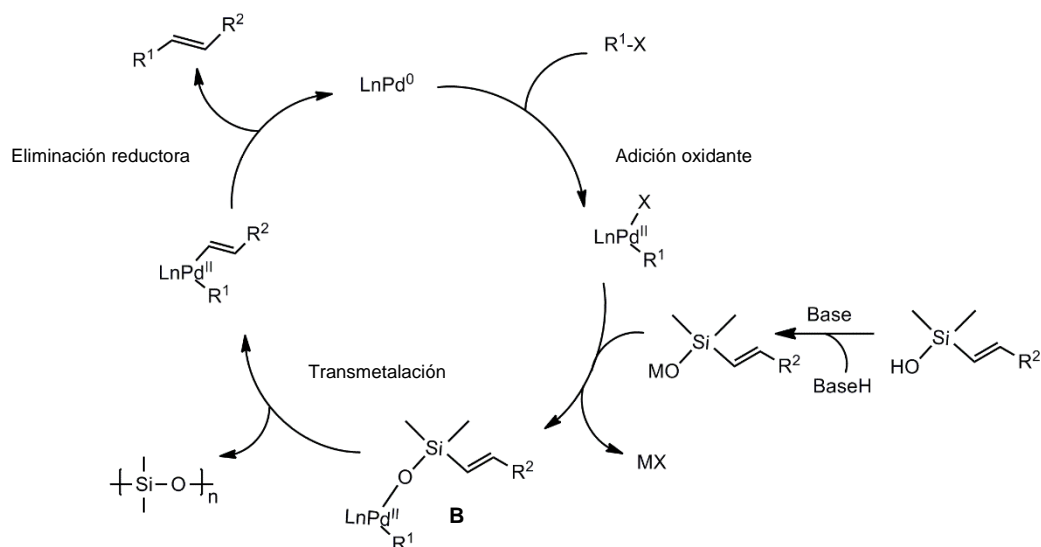
Estudios posteriores pusieron en cuestión el papel del fluoruro descrito inicialmente, así como la participación de las especies silicato pentacoordinadas en la etapa de transmetalación, sugiriéndose la formación de especies intermedias con enlace Pd-F del tipo  $\text{R-PdFL}_2$  que serían las que sufrirían transmetalación con el organosilano neutro.<sup>[6]</sup> Denmark y col.<sup>[7]</sup>, y más recientemente el grupo de Amatore<sup>[8]</sup>, han estudiado detalladamente el mecanismo de reacción promovida por fluoruros. En concreto, estos últimos autores, investigaron la reacción entre  $\text{Ar}'\text{Si}(\text{OMe})_3$  y  $\text{ArX}$ , y demuestran que los iones fluoruro tienen un doble efecto positivo en el proceso de acoplamiento, por un lado reaccionan con el intermedio de adición oxidante  $\text{trans}[\text{ArPdX}(\text{PPh}_3)_2]$ , para dar  $\text{trans}[\text{ArPdF}(\text{PPh}_3)_2]$ , que es la especie que sufre transmetalación con el organosilano  $\text{Ph-Si}(\text{OMe})_3$ , y por otro, los iones fluoruro promueven también la etapa de eliminación reductora a partir de  $\text{trans}[\text{ArPdAr}'(\text{PPh}_3)_2]$  (esquema III. 2).



**Esquema III.2.** Mecanismo de reacción propuesto por Amatore y col.<sup>[8]</sup>

A pesar de la ubicuidad del  $\text{F}^-$  en la reacción, en su desarrollo se vio que el anión hidróxido también podía ser un buen promotor,<sup>[9]</sup> llevándose a cabo un buen número de reacciones activando arilsiloxanos en disolventes orgánicos conteniendo agua o incluso solo agua como disolvente.<sup>[10]</sup> En los últimos años se han descrito reacciones de Hiyama en condiciones “libres de fluoruro” demostrando que su presencia no es necesaria para llevar a cabo el proceso de acoplamiento con una gran eficacia.<sup>[11]</sup>

Denmark y col. han investigado cómo el empleo de una base nucleófila es suficiente para activar alquenilsilanolatos a través de un mecanismo diferente al explicado anteriormente. Aquí la etapa de transmetalación se inicia por la especie silanolato obtenida a través de la desprotonación del alquenilsilanol usado como reactivo o bien empleando directamente el silanolato como material de partida en forma de sal. Esta especie silanolato activada se adiciona rápidamente a la especie intermedia de paladio para formar un complejo tetracoordinado paladio-silanolato **B** que contiene un enlace covalente Pd-O-Si. A partir de **B** se produce la transmetalación, seguida de eliminación reductora para dar el producto de acoplamiento (esquema II.3).<sup>[12]</sup>

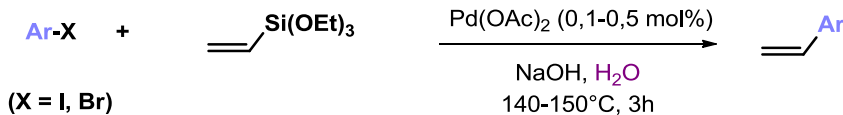


**Esquema II.3.** Propuesta de mecanismo de reacción de Hiyama empleando base como promotor de la reacción.<sup>[12]</sup>

Desde un punto de vista sintético, ha habido una amplia investigación entre los reactivos orgánicos de silicio y sus reacciones con haluros orgánicos y pseudohaluros catalizadas por paladio, favoreciendo el desarrollo de nuevos organosilanos, catalizadores más activos y diferentes condiciones de reacción, que han permitido ampliar enormemente el alcance y la eficacia de la reacción de Hiyama.<sup>[5,11]</sup>

La reacción de Hiyama en agua es una interesante alternativa a los acoplamientos de Stille y Suzuki-Miyaura, entre otros, ya que a la estabilidad, asequibilidad y baja toxicidad de los organosilanos como agentes transmetalantes, se unen las ventajas del uso de agua como disolvente, por su seguridad, bajo coste y beneficios medioambientales.

Hace algunos años, nuestro grupo de investigación estudió procesos de síntesis de bifenilos y estirenos llevados a cabo en agua, empleando haloarenos (iodo y bromoarenos), organosilanos y  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$  o complejos de paladio con ligandos fosfano con grupos poliéter como precatalizadores<sup>[10,14-16]</sup> (véase esquema II.4).



**Esquema II.4.** Condiciones de reacción para la síntesis de bifenilos y estirenos optimizadas en nuestro grupo de investigación.<sup>[10,14-16]</sup>

Sin embargo, estos sistemas catalíticos eran ineficaces empleando cloruros de arilo ( $X = Cl$ ), sustratos más accesibles y con mayor interés. Por ello, nos planteamos como primera meta en este trabajo activar el enlace  $Csp^2-Cl$  en la reacción de Hiyama llevada a cabo en medio acuoso.

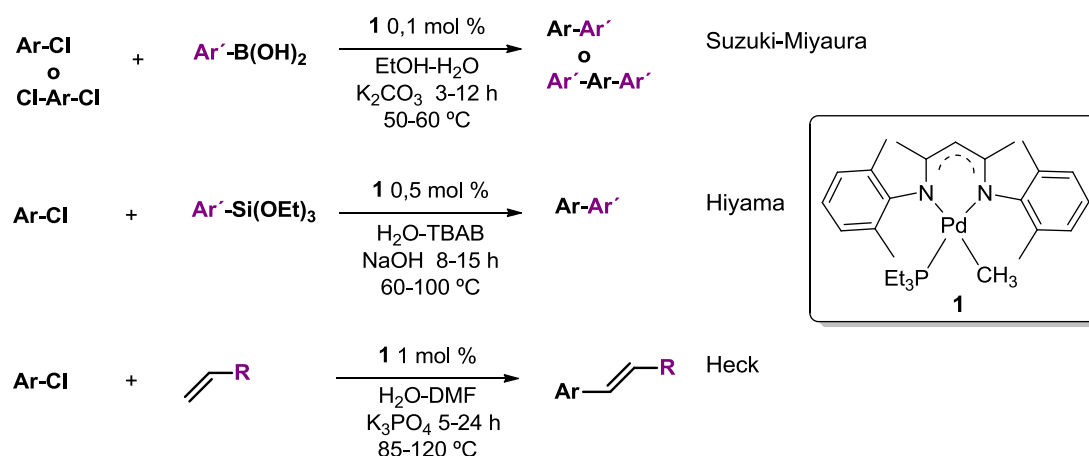
## II.2. Discusión de los resultados.

### II.2.1. Ensayos preliminares con complejos $\beta$ -dicetiminato alquil fosfina de paladio(II).

Empezamos este trabajo ensayando la reacción entre cloruros de arilo y ariltrialcoxisilanos en agua utilizando, como precatalizadores, algunos de los complejos NHC de Pd(II) sintetizados en nuestro grupo. Estos catalizadores habían mostrado su eficiencia para la activación de cloruros de arilo, incluso electrónicamente inactivados y estéricamente impedidos, en condiciones suaves en reacciones de Suzuki-Miyaura en agua.<sup>[17,18]</sup> Sin embargo, en estos ensayos preliminares sólo se consiguió obtener, en el mejor de los casos, rendimientos muy bajos en el producto de acoplamiento en condiciones muy drásticas de reacción y cargas relativamente elevadas de catalizador.

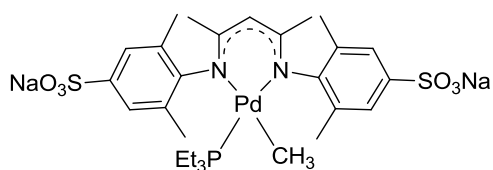
En este contexto, nos llamó la atención un trabajo de Myung-Jong Jin y col.<sup>[19-22]</sup> en el que utilizaban complejos  $\beta$ -dicetiminato de paladio para catalizar el acoplamiento de Hiyama entre cloruros de arilo y ariltrialcoxisilanos en agua a temperaturas moderadas utilizando por lo demás, condiciones de reacción similares a las ensayadas por nosotros con complejos NHC (esquema II.5). Estos autores reportaron también altas

eficiencias con los mismos catalizadores en una amplia variedad de reacciones de acoplamiento C-C, tales como Suzuki-Miyaura, Hiyama, Heck, Sonogashira, empleando cloroarenos y un medio acuoso como disolvente.



**Esquema II.5.** Algunos ejemplos de las reacciones de acoplamiento C-C llevadas a cabo en agua, empleando cloroarenos y  $\beta$ -dicetiminatos de paladio sintetizados por Myung-Jong Jin y col.<sup>[19-22]</sup>

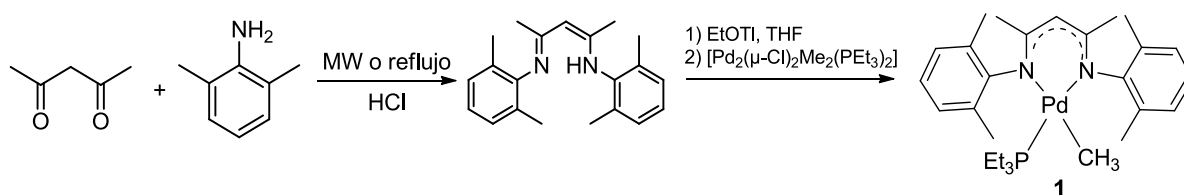
Atendiendo a estos antecedentes, nos propusimos sintetizar una versión hidrosoluble del complejo **1** introduciendo grupos sulfonato en la estructura del ligando  $\beta$ -dicetiminato<sup>[23]</sup> (figura II.1), para ensayar su comportamiento catalítico en la reacción de Hiyama en agua. Además de mejorar los resultados descritos, nuestro objetivo era ganar conocimiento en la reacción e intentar comprender nuestro fracaso inicial con los complejos de tipo NHC.



**Figura II.1.** Propuesta de la versión hidrosoluble del complejo **1** a partir del ligando  $\beta$ -dicetiminato sulfonado.<sup>[23]</sup>

Sin embargo, como trabajo preliminar, se intentaron reproducir los resultados reportados por Myung-Jong Jin y col. en la reacción de Hiyama entre cloruros de arilo y ariltri-etoxisilanos empleando el complejo **1** como catalizador. Desgraciadamente, no hemos logrado reproducir la síntesis de biarilos en las condiciones reportadas. No obstante, consideramos de interés resumir aquí los experimentos realizados.

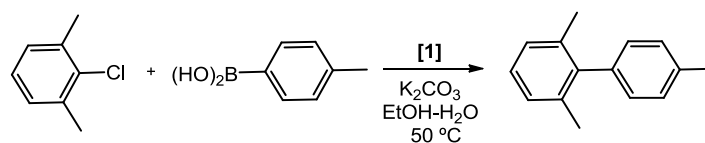
La síntesis del complejo **1** se realizó de acuerdo al método reportado<sup>[20]</sup> (esquema II.6), aunque con algunas modificaciones en las condiciones de la reacción de condensación de la acetilacetona con la anilina (véase parte experimental). Los datos de caracterización de **1** obtenidos por nosotros son análogos a los descritos con anterioridad,<sup>[20]</sup> salvo en el caso del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ . El complejo se hidroliza con facilidad y las resonancias de  $^{13}\text{C}$  reportadas previamente para el ligando  $\beta$ -dicetiminato coordinado se corresponden realmente a la dicetimina liberada.



**Esquema II.6.** Ruta sintética de complejos  $\beta$ -dicetiminato de paladio sintetizados por Myung-Jong Jin y col.<sup>[20]</sup>

Se realizaron inicialmente ensayos de la reacción de Suzuki-Miyaura entre un cloroareno impedido (2-cloro-1,3-dimetilbenceno) y el ácido 4-metilfenilborónico en condiciones en las que los autores habían reportado un rendimiento del 91% (entrada 1, tabla II.1).<sup>[19]</sup> Sin embargo, no fuimos capaces de observar la formación de biarilo ni cuando utilizamos las mismas condiciones (entrada 2), ni cuando se aumentó la carga de catalizador o se prolongó el tiempo de reacción (entradas 3 y 4) recuperándose en todos los casos los reactivos de partida inalterados.

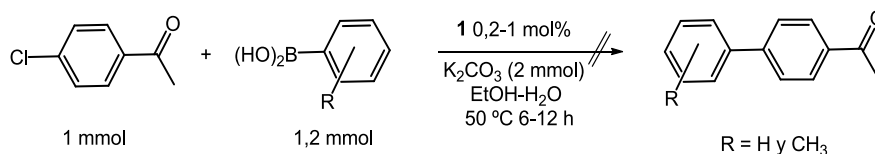
**Tabla II.1.** Condiciones generales para los ensayos realizados en la reacción de Suzuki-Miyaura.<sup>a</sup>



Entrada	[1] mol%	t (h)	Rto (%)
1 <sup>b</sup>	0,1	8	91
2	0,1	8	--
3	0,2	15	--
4	1	15	--

<sup>a</sup>Condiciones de generales: 2-cloro-1,3-dimetilbenceno (1 mmol), ácido 4-metilfenil borónico (1,2 mmol), [Pd] 0,1-1 mol%, EtOH-H<sub>2</sub>O (2 mL, 1:1) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol) se agitaron vigorosamente a 50° C durante 8 h. <sup>b</sup> Resultado obtenido reportado en ref.<sup>[19]</sup>

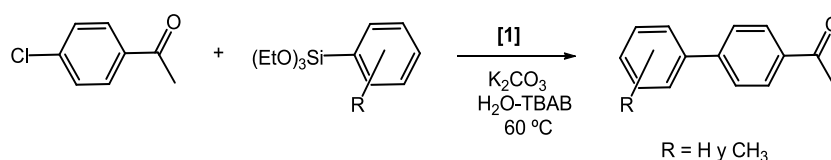
Idénticos resultados nulos fueron obtenidos cuando se ensayaron cloroarenos activados y no impedidos como la 4-cloroacetofenona (esquema II.7).



**Esquema II.7:** Intentos fallidos entre la 4-cloroacetofenon y el ácido fenil- y 4-metilfenilborónico.

Seguidamente, se intentó el acoplamiento de Hiyama entre la 4-cloroacetofenona y fenil- o 4-metiltriethoxisilano partiendo de las condiciones reportadas (tabla II.2, entrada 1).<sup>[20]</sup> Sin embargo, nuevamente los resultados obtenidos fueron nulos, aún a pesar de aumentar la carga de catalizador hasta 1 mol% y prolongar el tiempo de reacción a 24 h. Esta ausencia de reactividad no es de extrañar, si se tiene en cuenta son menos reactivos los organosilanos que los organoboranos.

**Tabla II.2.** Condiciones generales para los ensayos realizados en la reacción de Hiyama.<sup>a</sup>



Entrada	[1] mol%	t (h)	Rto (%)
1 <sup>b</sup>	0,5	10	92
2	0,5	10	--
3	0,5	24	--
4	1	24	--
5 <sup>c</sup>	0,5	24	--
6 <sup>c</sup>	1	24	--

<sup>a</sup>Condiciones de generales: 4-cloroacetofenona (1 mmol), trietoxifenilsilano (1,3 mmol), [Pd] 0,5-1 mol%, EtOH-H<sub>2</sub>O (2 mL, 1:1) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol) se agitaron vigorosamente a 50° C durante 8 h. <sup>b</sup>Resultado obtenido reportado en ref.<sup>[20]</sup> <sup>c</sup>4-metiltriethoxisilano (1,3 mmol)



Debido a estos resultados, llevamos a cabo un cuidadoso estudio de la estabilidad hidrolítica del complejo **1** en disolución. Este complejo es insoluble tanto en D<sub>2</sub>O como en mezclas 1:1 de D<sub>2</sub>O con MeOD, por debajo de 60 °C (temperatura máxima a la que se realizaron los ensayos catalíticos). Por ello, los estudios de estabilidad se realizaron en CDCl<sub>3</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO y C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, donde el complejo es completamente soluble. La adición de una gota de D<sub>2</sub>O a disoluciones de **1** en estos disolventes produce la hidrólisis rápida con formación de cantidades significativas del ligando β-dicetiminato libre incluso a temperatura ambiente (tabla II.3). La hidrólisis se completa en todos los casos en menos de 3 días.

**Tabla II.3.** Estabilidad hidrolítica por <sup>1</sup>H RMN del complejo **1** a temperatura ambiente.

Entrada	Disolvente	Observaciones por <sup>1</sup> H RMN
1	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O (gota)	Hidrólisis a partir de las 20 h del 50% y descomposición total a las 48 h.
2	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO + D <sub>2</sub> O (gota)	Se observa descomposición a las 48 h (56% de ligando) y descomposición total a las 72 h.
3	CDCl <sub>3</sub> + D <sub>2</sub> O (gota)	Hidrólisis rápida. Aprox. 40% de hidrólisis a la hora, a las 6 h se observa el 60% de ligando. A las 24 h sólo queda un 15% de complejo. Total hidrólisis a las 48 h.

En condiciones más próximas a las catalíticas (60 °C y medio básico) la descomposición de **1** es mucho más rápida (tabla II.4), observándose la formación inmediata de paladio negro al añadir la base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). En condiciones próximas de catálisis la descomposición del complejo **1** es prácticamente inmediata no observándose las resonancias del mismo en el espectro de <sup>1</sup>H RMN ni siquiera tras su disolución a temperatura ambiente (entrada 5).

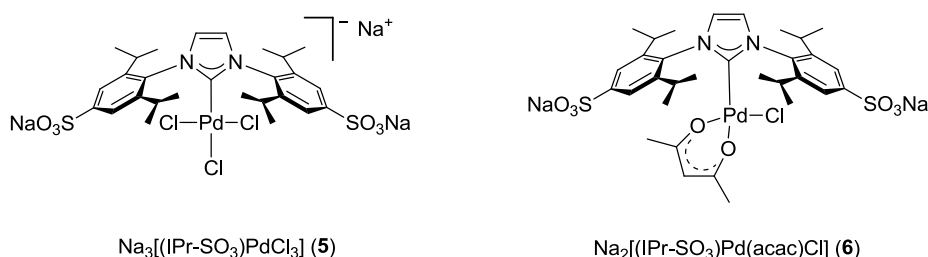
**Tabla II.4.** Estabilidad del complejo **1** a 60 °C en presencia de base.

Entrada	Condiciones	Observaciones por <sup>1</sup> H RMN
1	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO + D <sub>2</sub> O (gota) + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (punta de espátula)	Nada más añadir la base se forma una película negra. La descomposición es inmediata (44% de ligando) y aprox. al 10% cada hora (a las 3 horas y media ya observamos el 75% de ligando libre) para darse la descomposición total a las 15 h.
2	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO (0,5 mL) + D <sub>2</sub> O (0,1 mL) + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (punta de espátula)	Nada más añadir la base se forma una película negra. La descomposición es drástica y a la hora se observa un 67% de ligando libre. Después es lenta hasta las 8 h donde sólo observamos un 17% de complejo, ensanchamiento de señales y nuevos productos de descomposición. Descomposición total registrada a las 24 h.
3	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO (0,5 ml) + D <sub>2</sub> O (0,1 ml) + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,1M) + [Pd] (1 mmol)	Nada más añadir la base se forma una película negra. La descomposición es drástica y a la hora observamos un 64% de ligando libre. A las 5 h sólo registramos un 28% de complejo, ensanchamiento de señales y nuevos productos de descomposición. Los resultados son muy similares a los obtenidos en los ensayos anteriores. Descomposición total registrada a las 18 h.
4	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO + D <sub>2</sub> O (gota)	La descomposición observada a una hora muestra un 41% de ligando, pasadas 3 horas y media tenemos un 62% de ligando y una descomposición total a las 15 h.
5	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO (0,5 mL) + D <sub>2</sub> O (0,1 mL) + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1M) + <b>1</b> (1 mmol) + <sup>t</sup> BuOH (0,5 mmol)	Descomposición inmediata sin necesidad de calentar. No se ha podido registrar el espectro de referencia a tiempo 0.

Teniendo en cuenta la falta de estabilidad del complejo **1** en medio acuoso y la ineficacia, en nuestras manos, de los ensayos catalíticos respecto a los resultados descritos por Myung-Jong Jin y col.,<sup>[19-22]</sup> descartamos este tipo de complejos β-dicetiminato como sistemas precatalíticos, y por tanto la síntesis de su versión hidrosoluble, para poder realizar el estudio de la reacción de Hiyama con cloruros de arilo en agua.

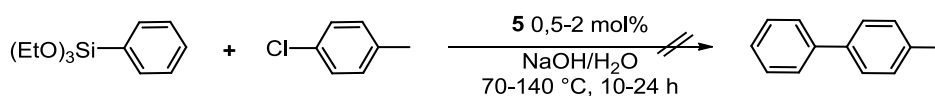
### II.2.2. Ensayos preliminares con complejos NHC de paladio(II).

Los complejos NHC-Pd(II) hidrosolubles **5** y **6** (figura II.2), preparados recientemente en nuestro grupo de investigación,<sup>[17,18]</sup> han mostrado ser excelentes catalizadores en reacciones catalíticas en medio acuoso, tales como Suzuki-Miyaura,  $\alpha$ -arilación de cetonas, dimerización de alquinos o hidrodeshalogenación. En este apartado se describen con profundidad los estudios llevados a cabo con estos complejos en la reacción de acoplamiento entre cloruros de arilo y diferentes organosilanos en agua.



**Figura II.2.** Complejos NHC de Pd(II) hidrosolubles.<sup>[17,18]</sup>

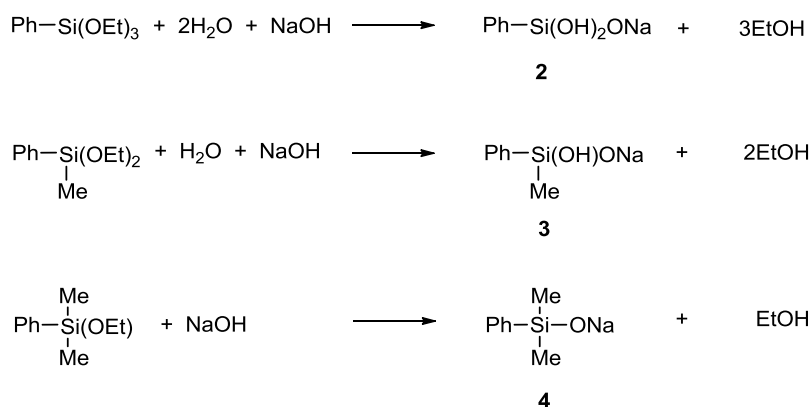
Comenzamos realizando ensayos con la reacción del *p*-clorotolueno y trietoxifenilsilano empleando como catalizador el complejo  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (**5**) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio como disolvente, esquema II.8, variando las condiciones de reacción (adición de TBAB, carga de catalizador, concentración de base, temperatura y tiempo). En ninguno de los casos se observó la formación de 4-metilbifenilo, recuperándose el cloroareno prácticamente inalterado junto con pequeñas cantidades del producto de hidrodeshalogenación correspondiente (tolueno, análisis por  $^1\text{H}$  RMN).



**Esquema II.8.** Reacción modelo de los ensayos previos.

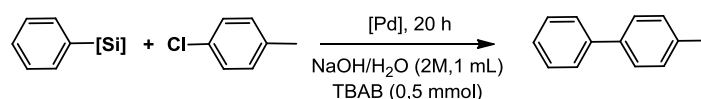
Intuimos que el etanol formado a partir del alcoxisilano en el medio de reacción acuoso básico podía ser el responsable de la formación del producto de deshalogenación. La hidrodeshalogenación de cloroarenos en presencia de una mezcla 2-propanol-agua empleando complejos NHC de Pd(II) como medio de reacción ya ha sido previamente estudiada.<sup>[17,18]</sup> La competencia del proceso de hidrodeshalogenación podría ser la responsable de la ausencia de producto de acoplamiento.

Con el fin de eliminar cualquier traza de alcohol del medio de reacción, procedimos a la síntesis de los silanولات **2**, **3** y **4** mediante la hidrólisis básica a temperatura ambiente de los correspondientes alcoxisilanos en las condiciones indicadas en la parte experimental en el apartado II.4.3 (esquema II.9).<sup>[25]</sup> Los silanولات así obtenidos se secaron a vacío para eliminar cualquier traza de etanol. Los silanولات se aislaron como sólidos blancos y fueron caracterizados por  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  RMN y análisis de espectrometría de masas (EM) por la técnica de electrospray, ESI-TOF(-).



**Esquema II.9.** Síntesis de los silanولات **2**, **3** y **4**.<sup>[25]</sup>

Los resultados recogidos en la tabla II.5 muestran que la eliminación del etanol producido en la hidrólisis de los arilalcoxisilanos es una de las claves para el éxito de la reacción. En esta tabla se recogen algunos de los resultados iniciales obtenidos en el acoplamiento de Hiyama entre los silanولات **2-4** y 4-clorotolueno. En ninguno de los ensayos que se describen a continuación se observó producto de hidrodeshalogenación (tolueno), siendo 4-clorotolueno y 4-metilbifenilo los únicos compuestos detectados al final de la reacción. En estos ensayos preliminares, se utilizó una disolución de NaOH como medio de reacción, bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como agente de transferencia de fase y cargas de 1 mol% de los complejos tricloruro **5** o acetilacetionato **6** como catalizadores.

**Tabla II.5.** Reactividad de los silanolatos **2,3** y **4**.

Entrada	[Si]-Ph	T(°C)	[Pd] (mol%)	Conv (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>		60	<b>5</b> (1)	2
<b>2</b>		80	<b>5</b> (1)	6 <sup>b</sup>
<b>3</b>	 <b>2</b>	80	<b>5</b> (1)	38
<b>4</b>	<b>2</b>	100	<b>5</b> (1)	29
<b>5</b>		80	<b>6</b> (1)	39
<b>6</b>		80	<b>5</b> (1)	49
<b>7</b>	 <b>3</b>	80	<b>6</b> (1)	48
<b>8</b>	<b>3</b>	90	<b>5</b> (1)	60
<b>9</b>		90	<b>6</b> (1)	86
<b>10</b>	 <b>4</b>	90	<b>6</b> (2)	0

<sup>a</sup>Conversión medida por integración <sup>1</sup>H RMN y se muestra el valor medio de al menos dos ensayos. <sup>b</sup>1mL de una disolución 0,5M de NaOH en agua.

Son necesarias temperaturas de al menos 80 °C y concentraciones elevadas de NaOH (2M) para obtener conversiones relevantes tras 20 h de reacción (compárese entradas 1 a 3). El complejo tricloruro **5** es más sensible térmicamente que el complejo acac **6**, y esta menor estabilidad térmica podría explicar el escaso aumento de las conversiones (o incluso su disminución) cuando se emplean temperaturas más elevadas con este catalizador (compárese por ejemplo las entradas 3 y 4 ó 6 y 8). Las conversiones obtenidas con el complejo acac **6** no son superiores a 80 °C (compárese las entradas 3 y 5 ó 6 y 7) pero parece dar mejores resultados a temperaturas superiores (compárese las entradas 7 y 9).

La naturaleza del silanolato parece afectar notablemente a la cinética de la reacción. La introducción de un grupo metilo en el silanolato produce un

aumento general de las conversiones (comparar entradas 1-5 con 6-9). Sorprendentemente la introducción de un segundo grupo metilo tiene un efecto fuertemente desactivante, no habiéndose observado conversión alguna con el silanolato **4**, incluso duplicando la carga del catalizador (entrada 10). Una tendencia similar ( $\text{RSiMe}(\text{OH})\text{O}^- > \text{RSi}(\text{OH})_2\text{O}^- \gg \text{RSiMe}_2\text{O}^-$ ) fue encontrada por nuestro grupo de investigación en reacciones de vinilación de yoduros de arilo con vinilalcóxidosilanos en medio acuoso.<sup>[14]</sup> Los estudios mecanísticos realizados sugirieron que la estabilización de especies aniónicas de tipo silanolato es esencial para la observación de actividad catalítica. Los grupos dadores metilo favorecen la nucleofilia del átomo de oxígeno dador, favoreciendo el proceso de transmetalación. Sin embargo, el aumento de la basicidad del silanolato favorece su protonación y la formación de polisiloxanos inactivos por condensación de los silanoles formados ( $[\text{Si}]\text{-OH} \rightarrow [\text{Si}]\text{-O-}[\text{Si}]$ ).

### II.2.3. Optimización de las condiciones de reacción con el silanolato **3**.

A la vista del estudio previo de reactividad de los silanolatos, se eligió el silanolato **3**, junto con el 4-clorotolueno como sustratos para la optimización de las condiciones de reacción. Como condiciones de partida, se empleó NaOH 2M, bromuro de tetrabutilamonio (TBAB 0,5 mmol), el complejo **5** (1 mol%) como catalizador, y una temperatura de reacción de 80 °C. En estas condiciones se alcanzó el 40% de conversión a las 10 h (tabla II.6, entrada 1) y un 60% de conversión tras 20 h de reacción (entrada 2).

La adición de fluoruro al medio de reacción en forma de sal de tetrabutilamonio (TBAF) no produjo mejoras de conversión. Así, podemos comparar las entradas 1 y 3 (10 h de reacción) donde el TBAB se sustituyó por la misma cantidad de TBAF, reduciéndose la conversión del 40% al 15%. Además, el empleo de mezclas TBAB y TBAF, o bien exclusivamente de la misma cantidad de TBAB, produjo resultados similares (ver entradas 4 y 5). Por otro lado, la adición de CsF junto con TBAB tampoco produjo reacciones más eficaces que utilizando sólo TBAB (compárese experimentos 6 y 7, en los que la carga del catalizador **5** fue del 2 mol%). Como se ha comentado en el apartado anterior, la adición de una fuente de iones fluoruro podría favorecer las distintas etapas del ciclo catalítico, promoviendo la reacción de Hiyama. El hecho de que no obtengamos una mejora de la reacción de acoplamiento

puede atribuirse a que el promotor de la reacción es la base empleada (NaOH), siguiéndose por tanto, un mecanismo más similar al descrito por Denmark (esquema II.3), sin que el  $F^-$  intervenga en la reacción. El efecto del  $F^-$  en la reacción de vinilación de Hiyama ya ha sido estudiado tanto en medio orgánico como en medio acuoso.<sup>[14]</sup> La ausencia de activación por  $F^-$  en este último medio se ha justificado teniendo en cuenta que, la nucleofilia de un anión pequeño se ve fuertemente reducida por el efecto de solvatación de las moléculas de agua.

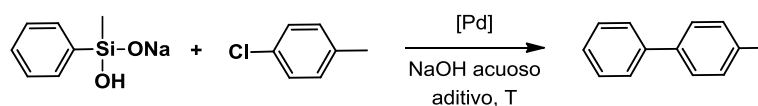
Además, la adición de TPGS-750M<sup>[26]</sup> como surfactante alternativo al TBAB, no produjo conversión alguna (entradas 8 y 9). Este surfactante se ha aplicado con éxito, entre otros procesos catalíticos, en reacciones de acoplamiento de tipo Heck, Suzuki-Miyaura, Sonogashira y Negishi, en agua. Este resultado sugiere que el TBAB no funciona en esta reacción solamente como un simple surfactante.

Un aumento de la carga de catalizador del 1 al 2% o bien un pequeño aumento de temperatura de 80 a 90 °C, produjo aumentos de conversión en torno a 10 unidades (comparar la entradas 2 con las entradas 10 y 12, respectivamente). Sin embargo, al aumentar la temperatura a 95 °C se observó una disminución notable de la conversión (comparar entradas 12 y 13), posiblemente asociada a una mayor descomposición de catalizador, ya que se forma una mayor cantidad de paladio negro.

La concentración de base, como era de esperar, también juega un papel importante en esta reacción. Así, cuando la concentración de NaOH se reduce de 2M a 1M, se produce una fuerte disminución de la conversión (entrada 14), mientras que un aumento a 2,5M no produce un cambio apreciable de la misma (entrada 15).

Un aumento en la proporción del silanolato de 0,65 mmol a 1 mmol no mejoró la conversión (entrada 16).

Finalmente, se realizaron algunos ensayos con el catalizador **6**. Tal como se ha comentado ya en el apartado anterior, este catalizador ofrece peores resultados que el **5** a 80 °C (comparar entradas 2 y 17), y sin embargo, su eficacia aumenta a 90 °C alcanzándose un 87% de conversión con una carga de 1 mol% y del 96% doblando la cantidad (entradas 18 y 19).

**Tabla II.6.** Optimización de las condiciones de arilación de Hiyama en agua<sup>a</sup>.

Nº	[NaOH] (M)	Agente de transferencia (mmol)	[Pd] (mol%)	T(°C), t (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>
<b>1</b>	2	TBAB (0,5)	<b>5</b> (1)	80, 10	41
<b>2</b>	2	TBAB (0,5)	<b>5</b> (1)	80, 20	60
<b>3</b>	2	TBAF (0,5)	<b>5</b> (1)	80, 10	15
<b>4</b>	2	TBAB(0,5)+TBAF (1)	<b>5</b> (1)	80, 20	63
<b>5</b>	2	TBAB (1,5)	<b>5</b> (1)	80, 20	61
<b>6</b>	2	TBAB(0,5)+CsF (1)	<b>5</b> (2)	80, 20	51
<b>7</b>	2	TBAB (1,5)	<b>5</b> (2)	80, 20	71
<b>8<sup>c</sup></b>	4	TPGS-750M (1 mL)	<b>5</b> (1)	80, 20	0
<b>9<sup>c</sup></b>	4	TPGS-750M (0,5 mL)	<b>5</b> (1)	80, 20	0
<b>10</b>	2	TBAB (0,5)	<b>5</b> (2)	80, 20	73
<b>11</b>	2	TBAB (0,5)	<b>5</b> (2)	90, 20	71
<b>12</b>	2	TBAB (0,5)	<b>5</b> (1)	90, 20	71
<b>13</b>	2	TBAB (0,5)	<b>5</b> (1)	95, 20	56
<b>14</b>	1	TBAB (0,5)	<b>5</b> (1)	80, 20	20
<b>15</b>	2,5	TBAB (0,5)	<b>5</b> (1)	80, 20	61
<b>16<sup>d</sup></b>	2	TBAB (0,5)	<b>5</b> (1)	80, 20	47
<b>17</b>	2	TBAB (0,5)	<b>6</b> (1)	80, 20	48
<b>18</b>	2	TBAB (0,5)	<b>6</b> (1)	90, 20	87
<b>19</b>	2	TBAB (0,5)	<b>6</b> (2)	90, 20	96

<sup>a</sup>Condiciones generales: 0,50 mmol de 4-clorotolueno y 0,65 mmol de hidroximetilfenilsilanolato de sodio, **3**, en 1mL de disolución de NaOH acuoso previamente desgasificada. <sup>b</sup>Conversión medida por integración de <sup>1</sup>H RMN. <sup>c</sup>TPGS-750M (2 wt.% en H<sub>2</sub>O). <sup>d</sup>1 mmol de silanolato.



#### II.2.4. Extensión de la reacción para otros cloroarenos.

Para estudiar el alcance de la reacción y sus limitaciones se ha preparado una serie de bifenilos sustituidos por reacción del hidroximetilfenilsilanolato de sodio **3** con cloroarenos de distinta naturaleza. El precatalizador seleccionado es el  $\text{Na}_2[(\text{IPrSO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$ , **6**, debido a su mayor actividad. En la Tabla II.7 recogemos las conversiones y los rendimientos en producto aislado o bien, entre paréntesis, por análisis de cromatografía de gases-masas (CG-MS).

La reacción a 90 °C durante 20 h, empleando una carga de precatalizador de 2 mol% produce buenas conversiones, superiores al 90%, tanto con clorobenceno como con sustratos activados (entradas 1-3) o débilmente desactivados (entrada 5).

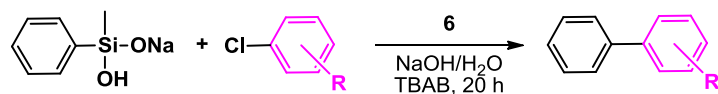
Por otro lado, cabe destacar que el bajo rendimiento en el bifenilo derivado de la *p*-cloroacetofenona se debe a la formación de productos de mono y diarilación del grupo metilo contiguo al carbonilo en las condiciones de reacción básicas. Nuestro grupo ya ha establecido anteriormente que reacciones de este tipo para dar  $\text{Ph}(\text{CO})\text{CH}_2\text{Ph}$  o bien  $\text{Ph}(\text{CO})\text{CHPh}_2$  catalizadas por complejos NHC de paladio son posibles en estas condiciones de reacción.<sup>[18]</sup>

Las conversiones y rendimientos también fueron buenos o aceptables para el 1-cloronaftaleno en las condiciones de reacción estándar aunque para el 4-cloroanisol y la 3-cloropiridina fue necesario utilizar condiciones más agresivas (aumentar la proporción de silanolato, la basicidad del medio, NaOH 3 M, la concentración de TBAB, 1 mmol, y la temperatura a 120 °C) para alcanzar conversiones sobre el 90%.

Sin embargo, la reacción resulta sensible al efecto estérico de los sustituyentes, como se observa cuando empleamos cloroarenos con sustituyentes en posición orto (entradas 9-11), con conversiones que van del 80 al 30%, incluso forzando las condiciones de reacción. Además, en algunos casos como en el del 2-cloro-1,3-dimetilbenceno el rendimiento se reduce debido a la aparición del producto de hidrodeshalogenación, que fue detectado como subproducto en la reacción (entrada 11). Para estudiar la procedencia del hidrogeno en la formación del *m*-xileno se realizaron experimentos en

D<sub>2</sub>O/NaOD no observándose en ningún caso la formación del producto deuterado correspondiente descartándose el agua como fuente de hidruro. La única fuente posible de hidruro sería el TBAB que en el medio básico de reacción hemos estudiado que conduce a tributilamina y 1-butenio a través de una eliminación Hofmann. La coordinación de la amina al paladio seguida de un proceso de  $\beta$ -eliminación de hidruro conduciría a una especie de hidruro de paladio para dar el producto de hidrodeshalogenación y Pd(0).<sup>[27]</sup>

Hay que destacar el bajo rendimiento obtenido para un sustrato hidrosoluble como el ácido 4-clorobenzoico, con la particularidad además, de ser necesaria la adición de TBAB para que la reacción se produzca. Esto viene a confirmar que el TBAB no actúa exclusivamente como agente de transferencia de fase, pues en ese caso la reacción tendría lugar en su ausencia, al tratarse de un reactivo hidrosoluble (entrada 12). La influencia del TBAB en reacciones de acoplamiento C-C llevadas a cabo en agua, se ha estudiado con anterioridad,<sup>[28a]</sup> siendo conocido que entre las sales de tetraalquilamonio, el TBAB mejora las eficacias.<sup>[28b]</sup> Además de actuar como agente de transferencia de fase, el TBAB es considerado también un estabilizador electrostático de nanopartículas de paladio, impidiendo su aglomeración, y en consecuencia previniendo la formación prematura de Pd negro.<sup>[28c]</sup> Sin embargo, este papel del TBAB como estabilizante de nanopartículas no parece que sea especialmente determinante en este caso ya que, tal como se muestra en el siguiente apartado, la coordinación del ligando NHC es necesaria para obtener buenas actividades catalíticas. Una posible explicación para la necesaria presencia de TBAB incluso con sustratos hidrosolubles es que en estas condiciones no existe un reductor más adecuado para el precatalizador de Pd(II), a través del mecanismo discutido en el párrafo anterior.<sup>[27]</sup> Hay que notar que en las reacciones de Suzuki-Miyaura que se estudian en capítulos posteriores, la adición de TBAB no es necesaria con sustratos hidrosolubles, lo que encaja con el hecho de que el propio reactivo organoborano es capaz de producir la reducción inicial del precatalizador de Pd(II).

**Tabla II.7.** Reacciones de acoplamiento cruzado de hidroxi(metil)fenilsilanolato de sodio, **3**, con cloruros de arilo catalizadas por **6** en agua.**Condiciones A:** 2 mol% [Pd], 90 °C, NaOH 2M.**Condiciones B:** 2 mol% [Pd], 60-120 °C, NaOH 3M

Entrada	ArCl	Producto	Conv(%)	Rto(%) (Rto CG)
<b>1<sup>a</sup></b>			100	79 (78)
<b>2<sup>a</sup></b>			100	88
<b>3<sup>a</sup></b>			98	93
<b>4<sup>a</sup></b>			92	(21)
<b>5<sup>a</sup></b>			91	85
<b>6<sup>b</sup></b>			90	75
<b>7<sup>b</sup></b>			95	87
<b>8<sup>b</sup></b>			91	84
<b>9<sup>b</sup></b>			80	70
<b>10<sup>b</sup></b>			32	(16)
<b>11<sup>b</sup></b>			58	(17)
<b>12<sup>c,d</sup></b>			44 <sup>c</sup> 0 <sup>d</sup>	35 <sup>c</sup> 0 <sup>d</sup>

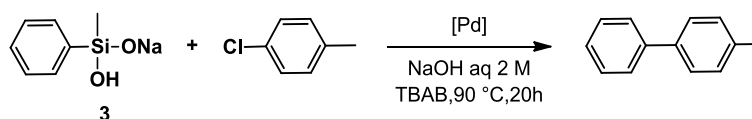
<sup>a</sup>Condiciones A: cloroareno (0,50 mmol), silanolato **3** (0,65 mmol) 1 mL de una disolución acuosa de NaOH 2M, TBAB (0,50 mmol), 2 mol % de **6** se agitaron vigorosamente a 90 °C durante 20 h. <sup>b</sup>Condiciones B: cloroareno (0,5 mmol), silanolato **3** (1 mmol) 1 mL de una disolución acuosa de NaOH 3M, TBAB (1 mmol), 2 mol % de **6** se agitaron vigorosamente a 60-120 °C durante 20 h. <sup>c</sup>Conversión y rendimiento obtenido por integración de <sup>1</sup>H RMN con hexametildisiloxano como patrón. Adición de 3 mol% de **6**. <sup>d</sup>Mismas condiciones que en c pero en ausencia de TBAB.

### II.2.5. Estudio comparativo de precatalizadores.

Una vez establecido que los complejos  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3\text{PdCl}_3]$ , **5**, y  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$ , **6**, son precursores catalíticamente activos en el acoplamiento de Hiyama en agua, quisimos compararlos con otros precatalizadores de paladio con el fin de observar particularmente el efecto del ligando carbeno, aunque también el del resto de los ligandos.

En la tabla II.8 se recogen los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento modelo para la obtención del 4-metilbifenilo, utilizando los catalizadores mencionados, junto otros compuestos comerciales  $[\text{PdCl}_2]$  y  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ . Sorprendentemente, los complejos libres de carbeno fueron capaces de activar en medio acuoso el cloruro de arilo a 90 °C (entradas 1, 3 y 4). La conversión con  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$  fue del 51% y no mejoró cuando se adicionó la sal de imidazolio, creciendo ligeramente al aumentar la carga del catalizador (entradas 2 y 3). La conversión con cloruro de paladio alcanzó el 65%, muy próxima a la obtenida cuando se emplea el complejo carbeno tricloruro, **5**, como precatalizador (entrada 5, 71%). En todo caso, el complejo  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$ , **6**, es el que, como se ha visto anteriormente, conduce a mejores conversiones (entrada 6).

Estos resultados parecen indicar que la coordinación del ligando carbeno al paladio facilita la reacción de acoplamiento, permitiendo la obtención de conversiones elevadas con una variedad de cloroarenos. Como se ha discutido anteriormente en el párrafo anterior, esto parece descartar que los complejos NHC de paladio actúen en este caso únicamente como precursores de pequeños clústeres o nanopartículas de metal que serían las especies catalíticamente activas. Igualmente pone de relieve que la mejora de actividad catalítica observada con la adición de TBAB no puede ser adscrita a la estabilización de nanopartículas.

**Tabla II.8.** Influencia del precatalizador<sup>a</sup>.

Entrada	Catalizador	[Pd] (mol%)	Conv (%)
<b>1</b>	[Pd(acac) <sub>2</sub> ]	2	51
<b>2<sup>b</sup></b>	[Pd(acac) <sub>2</sub> ] + IPrSO <sub>3</sub> ·HCl	2 + 2.5	49
<b>3</b>	[Pd(acac) <sub>2</sub> ]	5	66
<b>4</b>	[PdCl <sub>2</sub> ]	2	65
<b>5</b>	Na <sub>3</sub> [(IPr-SO <sub>3</sub> )PdCl <sub>3</sub> ]	2	71
<b>6</b>	Na <sub>2</sub> [(IPr-SO <sub>3</sub> )Pd(acac)Cl]	2	96

<sup>a</sup>4-Clorotolueno (0,50 mmol), silanolato **3**, (0,65 mmol), NaOH acuoso (2M, 1 mL), TBAB (0,50 mmol), junto con el precatalizador de paladio, se agitaron vigorosamente a 90 °C durante 20 h. Conversiones obtenidas por integración <sup>1</sup>H RMN. <sup>b</sup> Se añadió la sal de imidazolio sulfonada IPrSO<sub>3</sub>·HCl (2,5:2) junto al precatalizador de [Pd].

### II.3. Conclusiones.

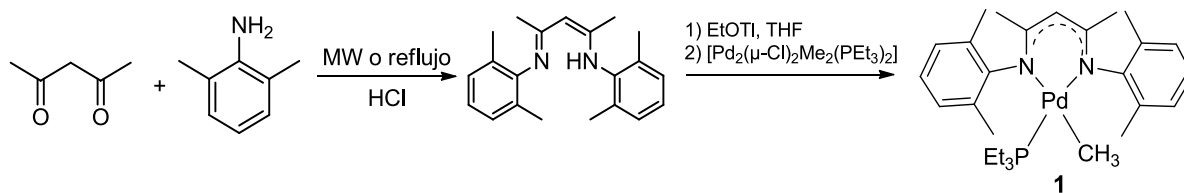
- ✓ Los complejos hidrosolubles NHC-Pd(II) **5** y **6**, sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación presentan una actividad notable en la reacción de Hiyama llevada a cabo en agua y con cloruros de arilo.
- ✓ La mayoría de los cloruros de arilo probados en este estudio presentan buenos rendimientos hacia la formación del bifenilo deseado trabajando a temperaturas relativamente elevadas (80-90 °C), cargas de precatalizador del 2 mol%, TBAB, medio anaeróbico e hidróxido de sodio como base. Sin embargo, la reacción es muy sensible a los cambios en la naturaleza del cloruro de arilo, especialmente con los sustratos impedidos y desactivados electrónicamente, donde el rendimiento decrece considerablemente.
- ✓ Para llevar a cabo la reacción con rendimientos eficaces es necesario aislar previamente los silanolatos, obteniéndose los mejores resultados con el hidroximetil silanolato de sodio, **3**.

- ✓ El TBAB juega un papel fundamental en la reacción de Hiyama, y no actúa únicamente como agente de transferencia de fase, ya que empleando sustratos hidrosolubles (ácido 4-clorobenzoico) la reacción no se produce si no se adiciona en el medio de reacción.

## II.4. Parte Experimental.

### II.4.1. Procedimientos generales.

Todas las reacciones se llevaron a cabo en una ampolla o schlenk bajo atmósfera de argón. Los catalizadores  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  y  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  se prepararon de acuerdo a los procedimientos descritos previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>[17,18]</sup> Los reactivos se utilizaron tal y como se recibieron de las casas comerciales, salvo que se indique lo contrario. El agua desionizada (calidad tipo II) empleada en las reacciones catalíticas fue desoxigenada antes de su uso. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$  se realizaron en espectrómetros Varian 300 Mercury, 300 Unity o 500 Unity Plus de los servicios analíticos de la UAH. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) son relativos al  $\text{SiMe}_4$  ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) o  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $^{31}\text{P}$ ) y fueron medidos con referencias internas de  $\text{DMSO-}d_6$  y  $\text{CDCl}_3$  ( $^{13}\text{C}$  y resonancias residuales de  $^1\text{H}$ ) o por el método de sustitución ( $^{31}\text{P}$ ). Las multiplicidades se indican como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), sept (septuplete), m (multiplete). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en hercios. Los servicios analíticos de la Universidad de Alcalá, realizaron los análisis elementales de C, N, y S empleando un microanalizador LECO CHNSO-932 y los servicios interdepartamentales de la Universidad Autónoma de Madrid (SIDI) realizaron los análisis de espectrometría de masas (EM) por la técnica de electrospray (ESI), en modo de detección de iones negativos, en un espectrómetro de masas con analizador híbrido QTOF, modelo QSTAR pulsar i de la casa comercial ABSciex. Los resultados se presentan como  $m/z$  (intensidad relativa al pico base =100).

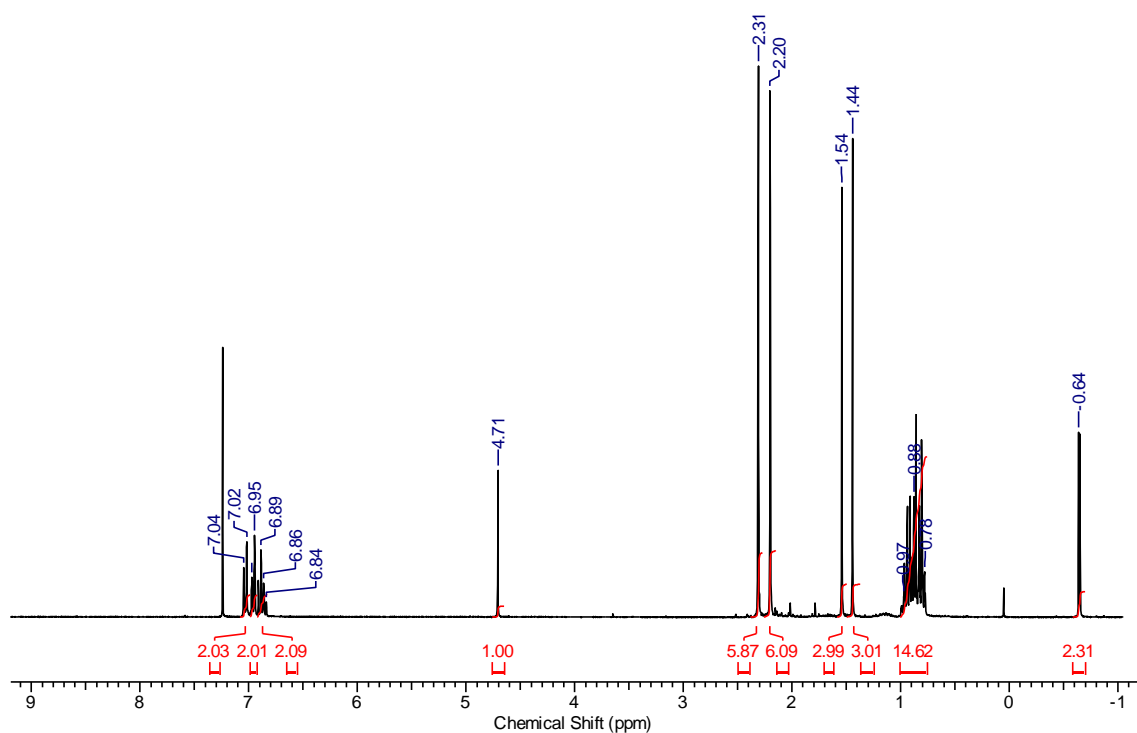
II.4.2. Síntesis y caracterización del complejo  $\beta$ -dicetiminato de paladio(1).<sup>[20]</sup>

Según el protocolo descrito, en un matraz de fondo redondo de 100 mL, se adicionan la acetilacetona (19,98 mmol, 2,06 mL), anilina (39,95 mmol, 4,97 mL), HCl (54,72 mmol, 1,68 mL) sobre 40 mL de etanol seco. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 3 días o bien, sin necesidad de añadir disolvente, la reacción se mantiene a 85 °C durante 30 min en MW a 150 W obteniendo un 22% y 27% de rendimiento respectivamente, a pesar de que los autores describen la obtención de un 85 % de diimina. Por ello, se optimizaron las condiciones de reacción para intentar conseguir el mayor rendimiento posible, encontrando como método más favorable mantener la reacción a 90 °C durante 1 h. El crudo de reacción se trató con una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,20 g en 40 mL de agua) y se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y una vez filtradas se llevaron a completa sequedad obteniendo un sólido blanquecino que correspondía a la diimina pura (3,10 g, 50%) descrita en la bibliografía.<sup>[20]</sup>

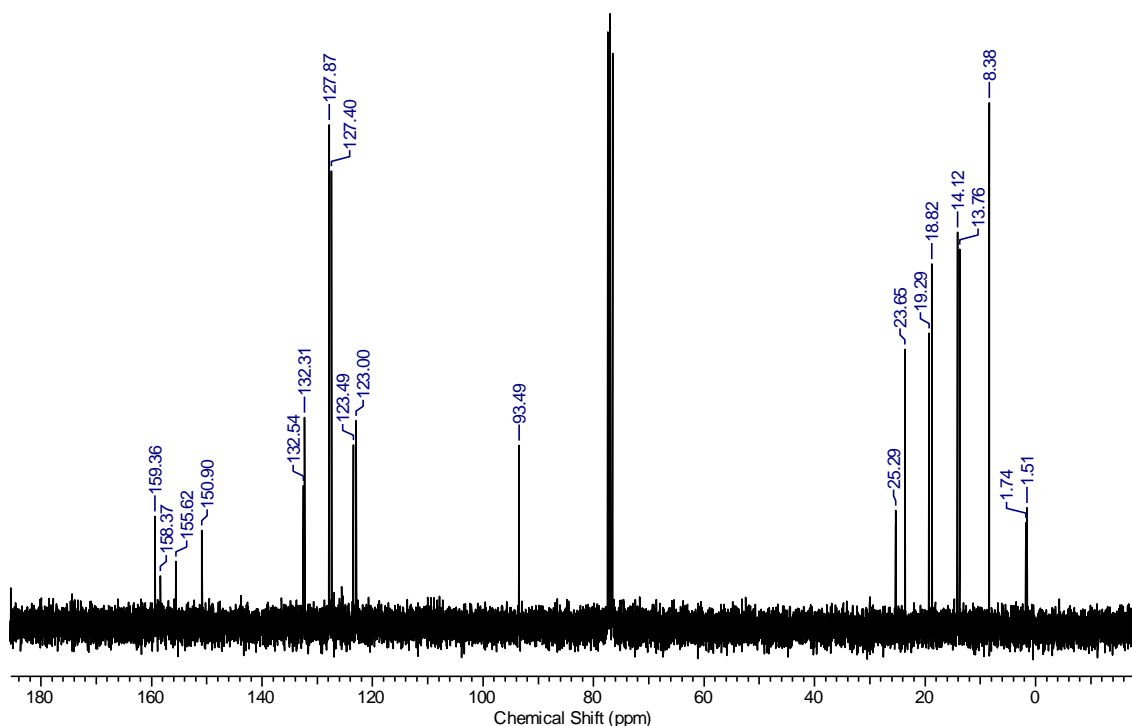
A continuación, bajo atmósfera inerte y a t.a., se adicionó una disolución en THF seco de la diimina (306,44 mg, 1 mmol, en 10 mL) a través de cánula con agitación vigorosa sobre otra disolución previamente preparada de etóxido de talio en THF seco (85,97 mg, 1,2 mmol en 10 mL), manteniéndose una agitación vigorosa durante una hora. Seguidamente, añadimos el precursor de paladio en disolución de THF seco previamente sintetizado según se describe en la bibliografía<sup>[24]</sup>,  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Cl})_2\text{Me}_2(\text{PEt}_3)_2]$  (329,78 mg, 0,60 mmol, en 5 mL), manteniéndose la agitación a t.a. durante una hora más. Finalmente, se filtró la disolución con cánula provista de filtro de celite y el filtrado se llevó a completa sequedad, el crudo se lavó con hexano seco varias veces obteniendo, una vez seco, un sólido beige correspondiente al complejo **1** (240 mg, 44%). El rendimiento obtenido también es mucho menor al descrito (85%). El complejo **1** es inestable en  $\text{CDCl}_3$ , por lo que el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  no puede ser acumulado durante un largo periodo de tiempo.

**Complejo 1:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  -0,64 (d,  $\text{Pd-CH}_3$ ,  $^3J = 4$  Hz, 3H), 0,78-0,97 (m,  $\text{P-CH}_2\text{-CH}_3$ , 15H), 1,44 (s,  $\text{CH}_3$  dicetimina, 3H), 1,54 (s,  $\text{CH}_3$  dicetimina, 3H), 2,20 (s,  $\text{CH}_3$  aromáticos, 6H), 2,31 (s,  $\text{CH}_3$  aromáticos, 6H), 4,71 (s,  $\text{CH}$  dicetimina, 1H), 6,89 (t,  $\text{CH}$  aromáticos,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $\text{CH}$  aromáticos,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $\text{CH}$  aromáticos,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H).  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 202 MHz)  $\delta$  22.40 relativo a  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  1,5, 1,7 ( $\text{Pd-CH}_3$ ), 8,4 ( $\text{P-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 14,1,13,7 ( $\text{P-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 18,8, 19,3 ( $2 \times \text{CH}_3$  aromáticos), 23,7, 25,3 ( $2 \times \text{CH}_3$  dicetimina), 123,0, 123,5 ( $2 \times \text{CH}_p$ ), 127,4, 127,9 ( $2 \times \text{CH}_m$ ), 132,3, 132,5 ( $2 \times \text{CH}_o$ ), 150,9, 155,6, 158,4, 159,4 ( $4 \times \text{Ccuaternarios}$ ). Análisis Elemental Calc (%) para  $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{PPd}$  (563,05 g/mol): C, 60,57; H, 7,89; N, 4,14. Encontrado: C, 60,35; H, 7,38; N, 5,18.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



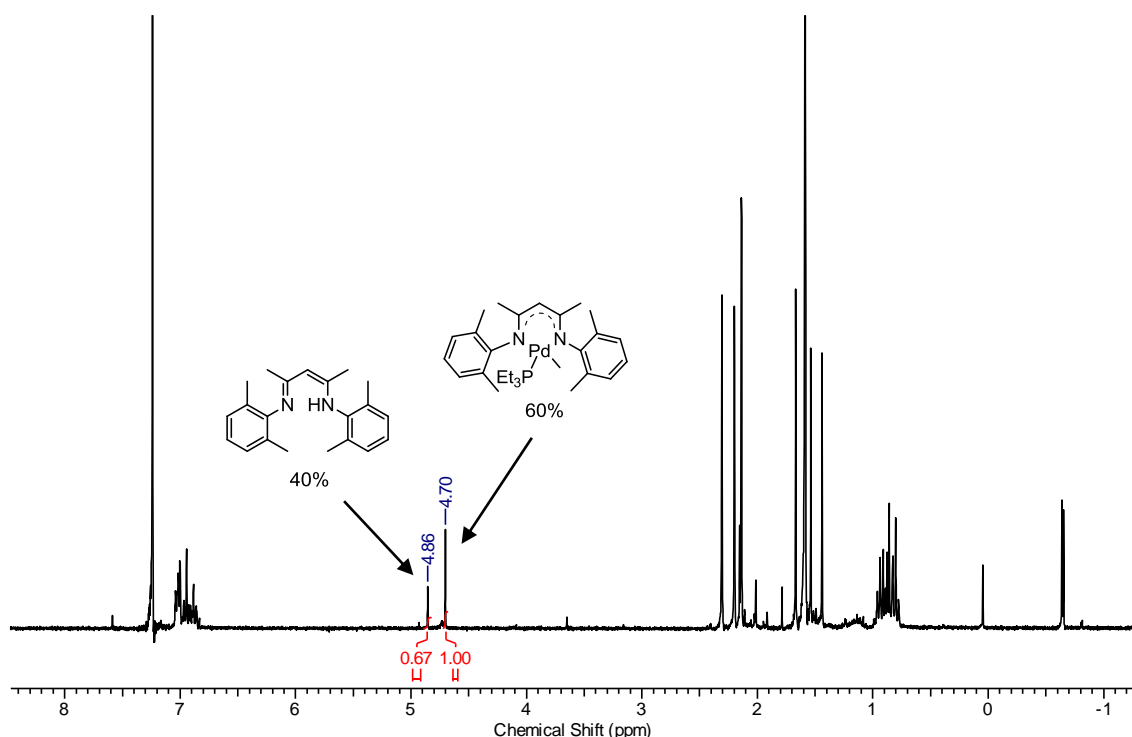


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)

### Ensayos de estabilidad del complejo **1**

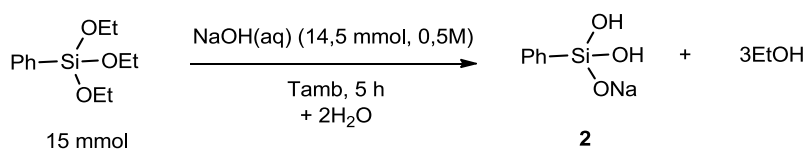
Todos los ensayos se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte en tubo de RMN con cierre de tipo Young. Se introdujeron en el tubo 10 mg del complejo  $\beta$ -dicetiminato, **1**, 0,6 mL del disolvente seleccionado y se adicionó con un capilar una gota de  $\text{D}_2\text{O}$  y en su caso, una punta de espátula de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . A modo de ejemplo, se expone el espectro de  $^1\text{H}$  RMN correspondiente al ensayo de la entrada 3 en la tabla II.3 inmediatamente tras preparar el tubo, donde se puede observar un 40% de hidrólisis.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), tabla II.3, entrada 3.



### II.4.3. Síntesis de los silanolatos 2, 3 y 4.<sup>[25]</sup>

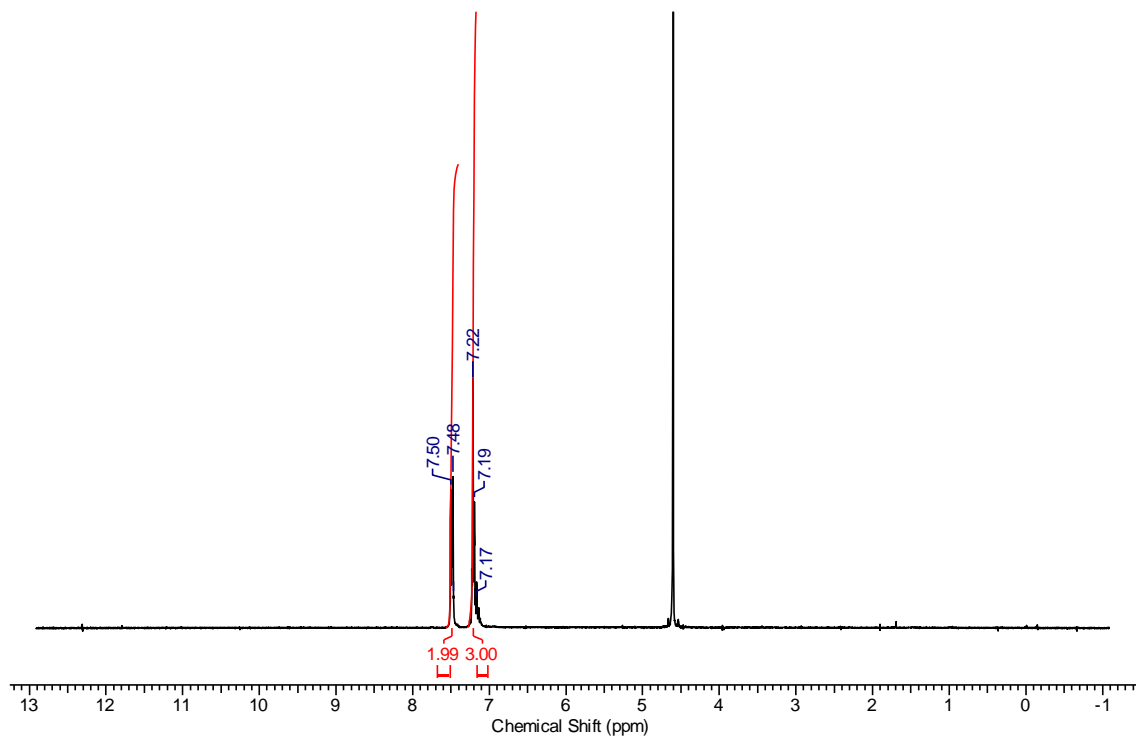
#### Aislamiento y caracterización de dihidroxifenilsilanolato de sodio (2).



En un schlenk de 100 mL se adicionaron el tri(etoxi)fenilsilano (3,69 mL, 15 mmol) y una disolución acuosa 0,5M de hidróxido de sodio (29 mL, 14,50 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se eliminó el disolvente a vacio. El residuo blanco resultante se analizó mediante RMN.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,17-7,22 (m, 3H), 7,47-7,51 (m, 2H),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  127,6 (CH-Ph  $\times$  2), 129,2 (CH-Ph), 134,0 (CH-Ph  $\times$  2), 138,0 (C-Ph). ESI-MS (ion negativo, acetona):  $m/z$  155,0160  $[\text{M}-\text{Na}]^-$  (calc. 155,0169) 100%. Aunque inicialmente la disolución del silanolato en  $\text{D}_2\text{O}$  muestra un espectro con un único compuesto, al cabo de unas horas se observa la formación de una nueva especie que no supera el 15%. Esta especie se

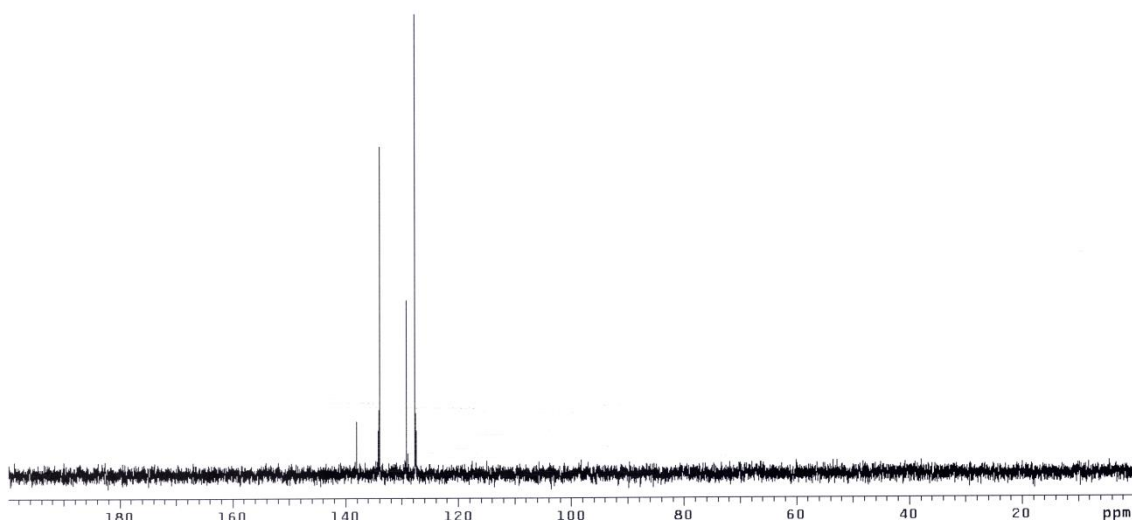
identifica por RMN de  $^{13}\text{C}$ .  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz)  $\delta$  137,9, 134,2, 127,5. Probablemente un siloxano producido por dimerización o trimerización de **2**.<sup>[29]</sup>

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz)

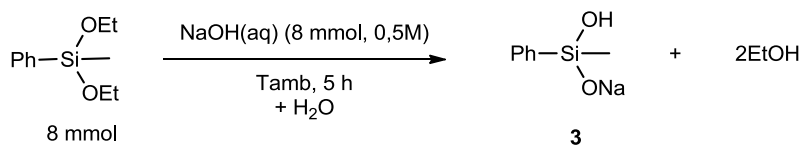


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75MHz)

INDEX	FREQUENCY (PPM)	FREQUENCY (HZ)	HEIGHT
1	137.960	10412.580	0.9
2	134.171	10126.633	0.8
3	133.965	10111.126	5.6
4	129.166	9748.885	3.0
5	127.629	9632.893	7.8
6	127.465	9620.488	0.8

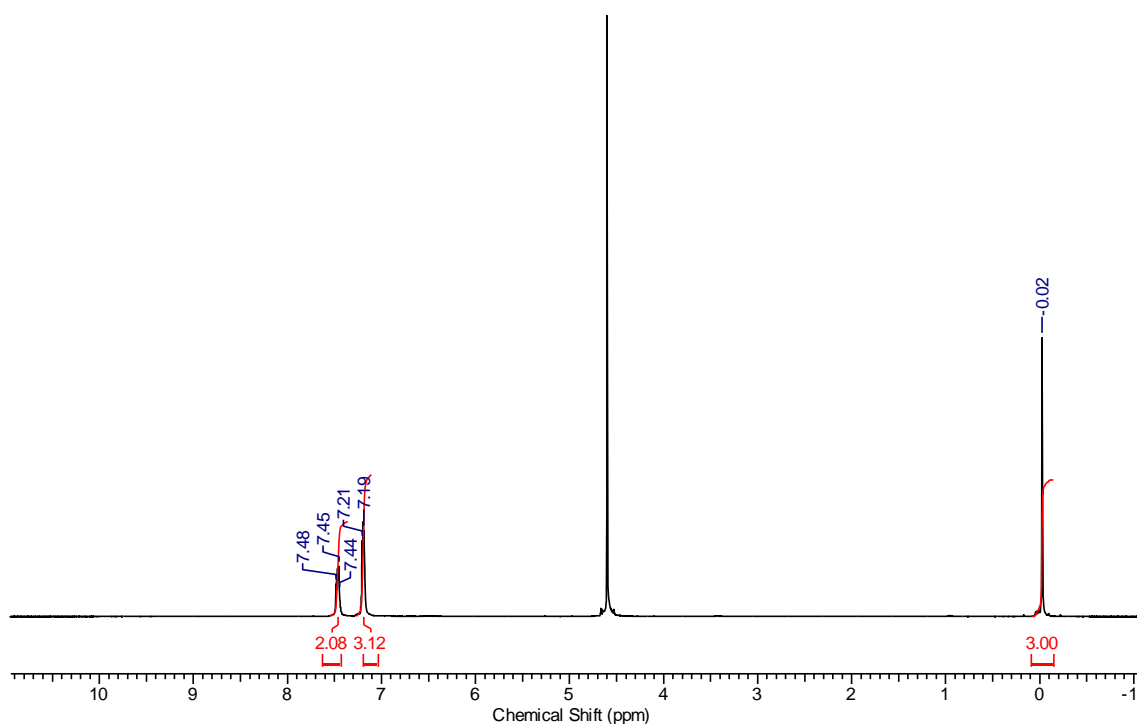


### Aislamiento y caracterización de hidroxi(metil)(fenil)silanolato de sodio (3).

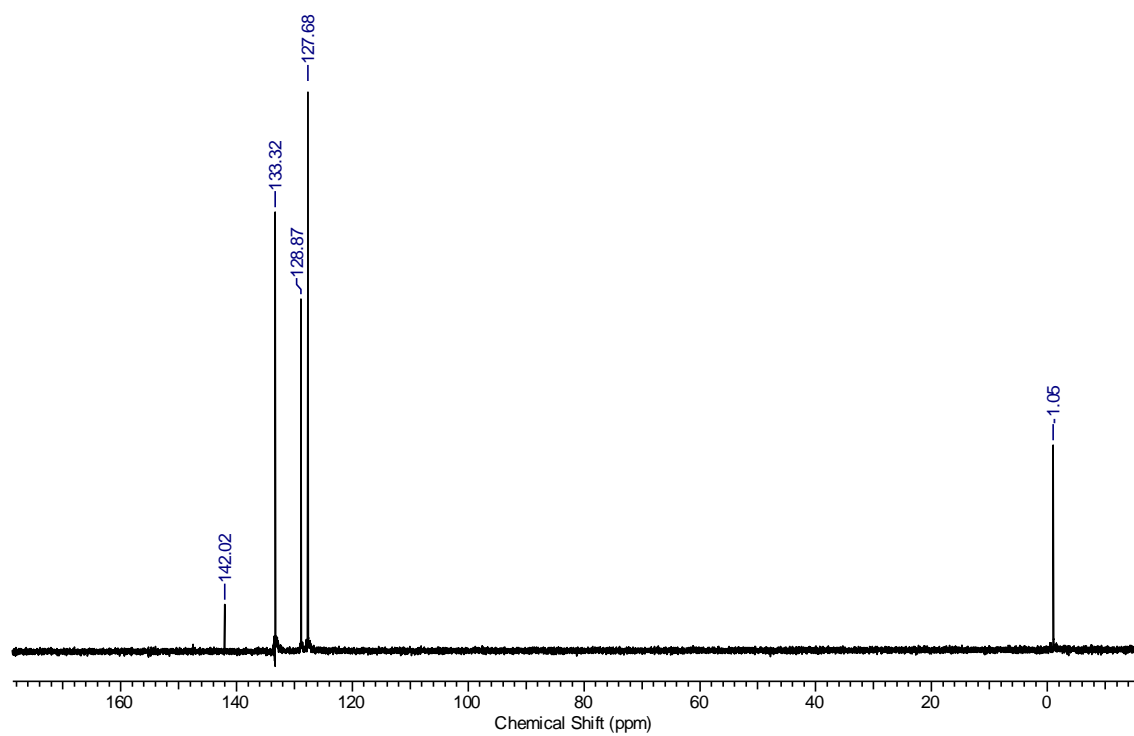


En un schlenk de 100 mL se adicionaron el di(etoxi)metil(fenil)silano (1,80 mL, 8 mmol) y una disolución acuosa 0,5M de hidróxido de sodio (16 mL, 8 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se eliminó el disolvente a vacio. El residuo blanco resultante se analizó mediante RMN.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -0,02 (s, 3H), 7,19-7,21 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 2H),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  -1,1 ( $\text{CH}_3$ ), 127,7 (C-Ph), 128,9 (CH-Ph  $\times$  2), 133,3 (CH-Ph), 142,0 (CH-Ph  $\times$  2). HMBC  $^1\text{H}$ - $^{29}\text{Si}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -24,51 ppm. ESI-MS (ion negativo, acetona):  $m/z$  153,0372  $[\text{M}-\text{Na}]^-$  (calc. 153,0377) 100%. Cabe destacar, que en este caso se forma una única especie y no observamos aparición de nuevas especies al cabo de 24 h como en el anterior caso.

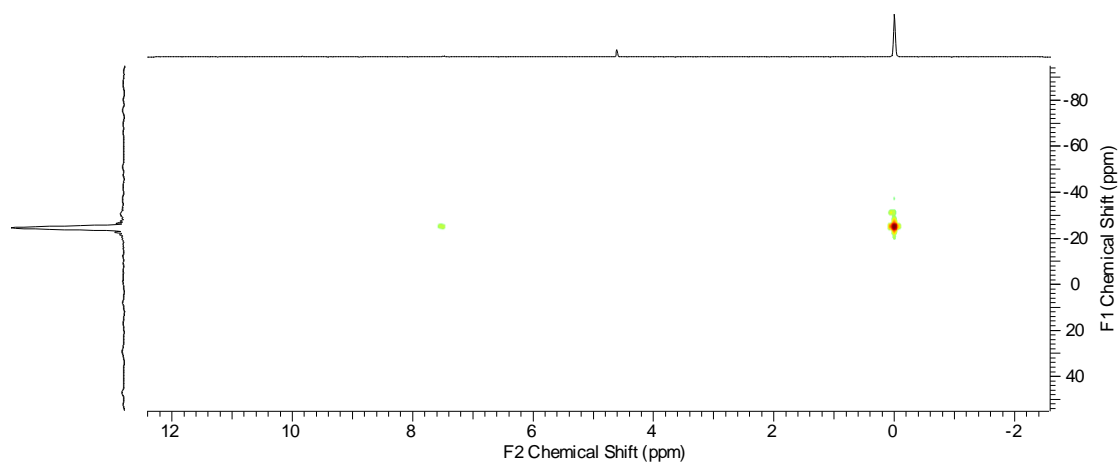
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz)

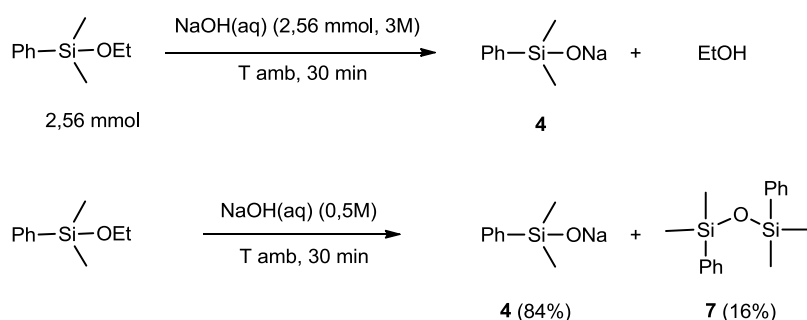


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz)



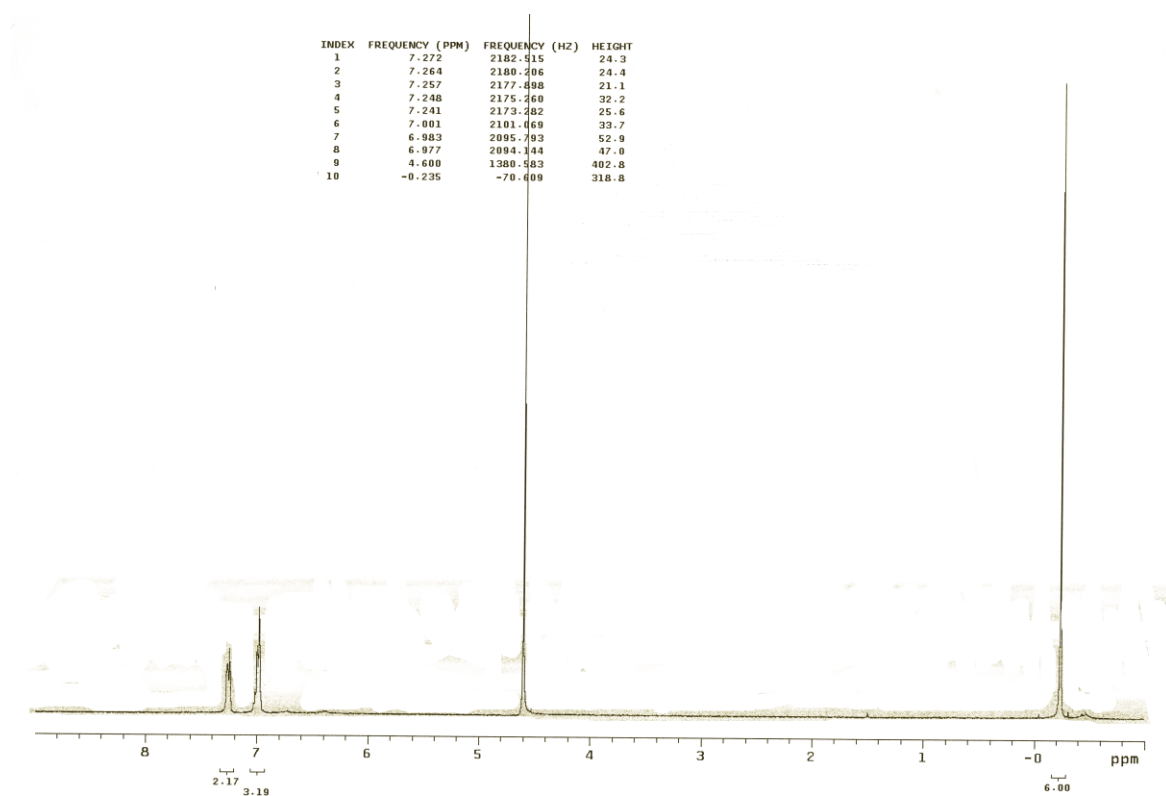
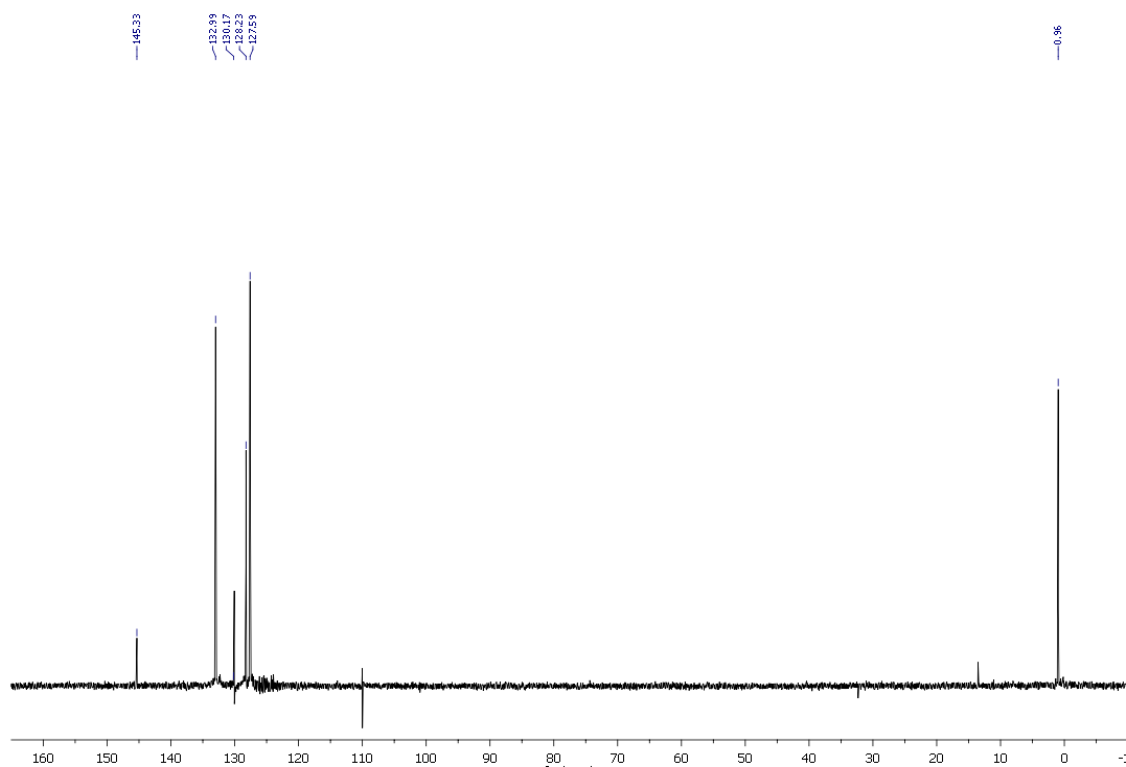
HMBC  $^1\text{H}$ - $^{29}\text{Si}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )



**Aislamiento y caracterización de dimetil(fenil)silanolato de sodio (4).**

En un schlenk de 25 mL se adicionaron el etoxidimetil(fenil)silano (0,5 mL, 2,56 mmol) y una disolución acuosa 3M de hidróxido de sodio (0,85 mL, 2,56 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo blanco resultante se analizó mediante RMN.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -0,23 (s, 6H), 6,98-7,03 (m, 3H), 7,24-7,27 (m, 2H),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz)  $\delta$  0,96 ( $\text{CH}_3 \times 2$ ), 127,6 ( $\text{CH-Ph} \times 2$ ), 128,2 ( $\text{CH-Ph}$ ), 130,1 ( $\text{C-Ph}$ ), 133,0 ( $\text{CH-Ph} \times 2$ ), 145,3 ( $\text{C-Ph}$ ). ESI-MS (ion negativo, acetona):  $m/z$  151,0575  $[\text{M-Na}]^-$  (calc. 151,0584) 100%.

En un medio menos básico (0,5M de NaOH) aparece una nueva especie, correspondiente al disiloxano **7**, que no supera el 20%.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  -0,06 (s, 6H), 6,54-6,59 (m, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 6,89-6,91 (m, 1H).<sup>[29]</sup>

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz)

#### II.4.4. Optimización de las condiciones de reacción.

**Procedimiento general:** El silanolato de sodio (0,65 mmol) y el 4-clorotolueno (0,50 mmol) se adicionaron a una disolución acuosa de hidróxido sódico previamente desoxigenada mediante borboteo de argón durante 30 min, de la concentración y volumen seleccionado, en una ampolla de 10 mL bajo atmósfera de argón. Seguidamente, se añadió el TBAB y, finalmente, el catalizador, como sólidos. A continuación, la ampolla se introdujo en un baño de silicona previamente calentado a la temperatura especificada en cada caso, manteniéndose con agitación vigorosa durante 20 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Posteriormente, se filtró el desecante y se eliminó el disolvente en el rotavapor a 25 °C, procediéndose al análisis del producto crudo por <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>), obteniendo las conversiones relativas al 4-clorotolueno. La conversión se midió tomando como valores relativos de integración, las señales de los grupos metilo del reactivo y del producto.

**Tabla II.5, entrada 1:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59 µL, 0,50 mmol), dihidroxi(fenil)silanolato de sodio (115,8 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 1 mol% de Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (4 mg, 5 µmol), se mantuvieron con agitación vigorosa a 60 °C durante 20 h.

**Tabla II.5, entrada 2:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59 µL, 0,50 mmol), dihidroxi(fenil)silanolato de sodio (115,8 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (0,5M, 1mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 1 mol% de Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (4 mg, 5 µmol), se mantuvieron con agitación vigorosa a 80 °C durante 20 h.

**Tabla II.5, entrada 3:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59 µL, 0,50 mmol), dihidroxi(fenil)silanolato de sodio (115,8 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 1 mol% de Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (4 mg, 5 µmol), se mantuvieron con agitación vigorosa a 80 °C durante 20 h.

**Tabla II.5, entrada 4:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59 µL, 0,50 mmol), dihidroxi(fenil)silanolato de sodio (115,8 mg, 0,65 mmol), NaOH



(aq) (2M, 1mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,5 mmol) y 1 mol% de  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 100 °C durante 20 h.

**Tabla II.5, entrada 5:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), dihidroxi(fenil)silanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 1 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 80 °C durante 20 h.

**Tabla II.5, entrada 6:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 1 mol% de  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 80 °C durante 20 h.

**Tabla II.5, entrada 7:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 1 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 80 °C durante 20 h.

**Tabla II.5, entrada 8:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 1 mol% de  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h.

**Tabla II.5, entrada 9:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 1 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h.

**Tabla II.5, entrada 10:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), dimetilfenilsilanolato de sodio (113,3 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h.

**Procedimiento general (Tabla II.6):** El hidroximetilfenilsilanolato de sodio **3** (0,65 mmol o la cantidad especificada) y el 4-clorotolueno (0,50 mmol) se adicionaron a una disolución acuosa de hidróxido sódico previamente desoxigenada mediante borboteo de argón durante 30 min, de la concentración y volumen seleccionado, en una ampolla de 10 mL bajo atmósfera de argón. Luego se añadió el TBAB o aditivo seleccionado. A continuación, la ampolla se introdujo en un baño de silicona previamente calentado a la temperatura especificada en cada caso, manteniéndose con agitación vigorosa durante el tiempo seleccionado. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Posteriormente, se filtró el desecante y se eliminó el disolvente en el rotavapor a 25 °C, procediéndose al análisis del producto crudo por <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>), obteniendo las conversiones relativas al 4-clorotolueno. La conversión se midió tomando como valores relativos de integración, las señales de los grupos metilo del reactivo y del producto.

#### II.4.5. Síntesis y caracterización espectroscópica de bifenilos. (Tabla II.7).

**Procedimiento general:** El silanolato **3** (0,65 mmol ó 1 mmol) y el cloroareno correspondiente (0,50 mmol) se adicionaron a una disolución acuosa de hidróxido sódico previamente desoxigenada mediante borboteo de argón durante 30 min, de la concentración y volumen seleccionado, en una ampolla de 10 mL bajo atmósfera de argón. Seguidamente se añadió el TBAB y, finalmente, el catalizador como sólidos. A continuación, la ampolla se introdujo en un baño de silicona previamente calentado a la temperatura especificada en cada caso, manteniéndose con agitación vigorosa durante 20 h. La conversión se midió respecto al ArCl en CG-MS, empleando como patrón interno el hexadecano, exceptuándose el producto de la entrada 12 que se midió por RMN.

Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. A continuación, se pesó en una balanza analítica el hexadecano (57,2 mg, 0,26 mmol), y se adicionó a un matraz aforado de 50 mL arrastrándolo con un poco de acetato de etilo. El extracto orgánico se filtró, a través de una pipeta Pasteur provista de algodón y celite,

llevándose al matraz aforado de 50 mL en el que se había adicionado previamente el hexadecano. Después, se añadieron aproximadamente 20 mL de acetato de etilo sobre el erlenmeyer de extracción, lavándose el desecante, y se traspasó al matraz aforado, hasta su enrase. De esta disolución se tomaron 0,8 mL y se llevaron a un matraz aforado de 10 mL, y se enrasó con el mismo disolvente. Posteriormente, se tomó una alícuota y se analizó mediante un cromatógrafo de gases (temp. inyector, 250 °C; detector, 260 °C, rampa de temperatura: 40-250 °C, 10 °C/min) acoplado a masas para calcular la conversión de la reacción en función del cloruro de arilo de partida.

A continuación se resume el protocolo para cada uno de los sustratos llevado a cabo para obtener la conversión de cada reacción.

**Tabla II.7, entrada 1:** Siguiendo el método general, clorobenceno (51 µL, 0,5 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10 µmol), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conv. 100%.

**Tabla II.7, entrada 2:** Siguiendo el método general, 4-clorotrifluorobenceno (67 µL, 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10 µmol), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conv. 100%.

**Tabla II.7, entrada 3:** Siguiendo el método general, 1-cloro-4-fluorobenceno (53 µL, 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10 µmol), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conv. 98%.

**Tabla II.7, entrada 4:** Siguiendo el método general, 4-cloroacetofenona (67 µL, 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10 µmol), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conv. 92%.

**Tabla II.7, entrada 5:** Siguiendo el método general, 4-clorotolueno (59 µL, 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol),

NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conv. 91%.

**Tabla II.7, entrada 6:** Siguiendo el método general, 1-cloronaftaleno (68  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 1 mmol), NaOH (aq) (3M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. Conv. 90%.

**Tabla II.7, entrada 7:** Siguiendo el método general, 4-cloroanisol (61  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 1 mmol), NaOH (aq) (3M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. Conv. 95%.

**Tabla II.7, entrada 8:** Siguiendo el método general, 3-cloropiridina (48  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 1 mmol), NaOH (aq) (3M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. Conv. 91%.

**Tabla II.7, entrada 9:** Siguiendo el método general, 2-clorotolueno (58  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 1 mmol), NaOH (aq) (3M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. Conv. 80%.

**Tabla II.7, entrada 10:** Siguiendo el método general, 2-cloroanisol (65  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 1 mmol), NaOH (aq) (3M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. Conv. 32%.

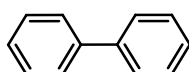
**Tabla II.7, entrada 11:** Siguiendo el método general, 2-cloro-1,3-dimetilbenceno (68  $\mu$ L, 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 1 mmol), NaOH (aq) (3M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10  $\mu$ mol), se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. Conv. 58%.

**Tabla II.7, entrada 12:** Siguiendo el método general, ácido 4-clorobenzoico (80,7 mg, 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 1 mmol), NaOH (aq) (3M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 3 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (12,5 mg, 10  $\mu$ mol), se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó el crudo de reacción con HCl 3M y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Posteriormente, se filtró el desecante y se eliminó el disolvente en el rotavapor, procediéndose al análisis del producto crudo por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ). Conv. 44%.

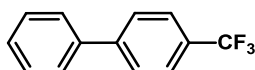
**Aislamiento y caracterización de los productos:** Se ha empleado el protocolo general descrito en este apartado II.4.5 pero escalando al doble las cantidades para facilitar la etapa de aislamiento y purificación. Para los productos de las entradas 10 y 11, el rendimiento se calculó por GC-MS respecto rectas de calibrado realizadas a partir del producto aislado empleando hexadecano como patrón interno, debido a la baja conversión obtenida en la reacción. Además, para la entrada 4, a pesar de obtener una elevada conversión, también se calculó el rendimiento por CG-MS debido al bajo rendimiento obtenido hacia la formación del producto deseado, ya que se obtuvieron otros subproductos de  $\alpha$ -arilación como ya se ha explicado con anterioridad. Para el caso del producto de la entrada 12 la conversión ha sido calculada por  $^1\text{H}$ -RMN empleando hexametildisiloxano como patrón interno (53  $\mu$ L, 0,25 mmol), que se adicionó al crudo de reacción después de realizar la extracción.

Debido a que los productos sintetizados ya se encuentran descritos en la bibliografía, se caracterizaron, tan sólo, por  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN.

**Bifenilo (Tabla II.7, entrada 1).**<sup>[30]</sup> Siguiendo el procedimiento general, clorobenceno (0,12 mL, 1 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (229,10 mg, 1,3 mmol), NaOH (aq) (2M, 2 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (16,6 mg, 20  $\mu\text{mol}$ ) se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Aceite incoloro. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano como eluyente obteniendo microcristales de un sólido blanco (120 mg, 79%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,30-7,36 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 4H), 7,56-7,60 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  127,1(CH-Ar), 127,2(CH-Ar), 128,7(CH-Ar), 141,2(C-Ar).

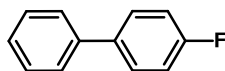


**4-Trifluorometilbifenilo (Tabla II.7, entrada 2).**<sup>[31]</sup> Siguiendo el procedimiento general, 1-cloro-4-trifluorometilbenceno (0,13 mL, 1 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (229,1 mg, 1,3 mmol), NaOH (aq) (2M, 2 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (16,6 mg, 20  $\mu\text{mol}$ ) se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Aceite incoloro. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano como eluyente obteniendo microcristales de un sólido blanco (195 mg, 88%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,36-7,42 (m, Ph-H, 1H), 7,43-7,49 (m, Ar-H, 2H), 7,56-7,60 (m, Ph-H, 2H), 7,67-7,70 (m, Ph-H  $\times$  2, Ar-H  $\times$  2, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  125,7 (CH-Ar  $\times$  2,  $^3J_{\text{C-F}} = 4$  Hz), 127,3 (CH-Ar  $\times$  2), 127,4 (CH-Ar  $\times$  2), 128,2 (CH-Ar), 129,0 (CH-Ar  $\times$  2), 139,8 (C-Ar), 144,7 (C-Ar).

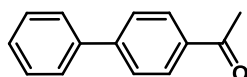


**4-Fluorobifenilo (Tabla II.7, entrada 3).**<sup>[32]</sup> Siguiendo el procedimiento general, 1-cloro-4-fluorobenceno (0,11 mL, 1 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (229,1 mg, 1,3 mmol), NaOH (aq) (2M, 2 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (16,6 mg, 20  $\mu\text{mol}$ ) se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Aceite incoloro. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano como eluyente obteniendo microcristales de un sólido blanco (160 mg, 93%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,14 (t,  $^3J = 8,7$  Hz, Ar-H, 2H), 7,35 (t,  $^3J = 7,3$  Hz, Ph-H, 1H), 7,45 (t,  $^3J = 7,3$  Hz, Ph-H, 2H), 7,50-7,60 (m,

Ar-H  $\times$  2, Ph-H  $\times$  2, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  115,6 (d,  $^3J = 21,1$  Hz, CH-Ar  $\times$  2), 127,0 (CH-Ar  $\times$  2), 127,2 (CH-Ph), 128,6 (CH-Ph  $\times$  2), 128,7, 128,8 (CH-Ph  $\times$  2), 137,5 (d,  $^3J = 3,7$  Hz, C-Ar), 140,2 (C-Ph), 162,6 (d,  $J = 246,3$  Hz, C-F).

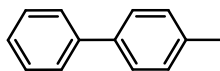


**4-Acetil-1,1'-bifenilo (Tabla II.7, entrada 4).**<sup>[33]</sup> Siguiendo el procedimiento general, 4-cloroacetofenona (67  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 2 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,5 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,32 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) se mantuvieron con agitación vigorosa a 90  $^\circ\text{C}$  durante 20 h. La reacción se analizó mediante CG-MS, obteniendo una conversión y un rendimiento del 100% y 21%, respectivamente. Los crudos de varios ensayos se juntaron obteniendo un aceite incoloro. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano como eluyente obteniendo microcristales de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2,63 (s,  $\text{COCH}_3$ , 3H), 7,38 (t,  $^3J = 7,2$  Hz, Ph-H, 1H), 7,46 (t,  $^3J = 7,2$  Hz, Ph-H, 2H), 7,61 (d,  $^3J = 7,2$  Hz, Ph-H, 2H), 7,67 (d,  $^3J = 8,6$  Hz, Ar-H, 2H), 8,02 (d,  $^3J = 8,6$  Hz, Ar-H, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  26,7 ( $\text{CH}_3$ ), 127,2, 127,3 (CH-Ph  $\times$  2, CH-Ar  $\times$  2), 128,2 (CH-Ph), 128,9, 128,9 (CH-Ph  $\times$  2, CH-Ar  $\times$  2), 135,8 (C-Ar), 139,9 (C-Ph), 145,8 (C-Ar), 197,8 (CO).

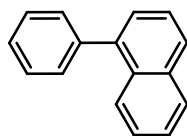


**4-Metil-1,1'-bifenilo (Tabla II.7, entrada 5).**<sup>[34]</sup> Siguiendo el procedimiento general, 4-clorotolueno (0,12 mL, 1 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (229,1 mg, 1,3 mmol), NaOH (aq) (2M, 2 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (16,6 mg, 20  $\mu\text{mol}$ ) se mantuvieron con agitación vigorosa a 90  $^\circ\text{C}$  durante 20 h. Aceite incoloro. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano como eluyente obteniendo microcristales de un sólido blanco (131 mg, 85%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2,38 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 7,22-7,25 (m, Ar-H, 2H), 7,31 (tt,  $^3J = 7,3$  Hz,  $^4J = 1,3$  Hz, Ph-H, 1H), 7,41 (tt,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 1,3$  Hz, Ph-H, 2H), 7,47-7,50 (m, Ar-H, 2H), 7,54-7,58 (m, Ph-H, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  21,1 ( $\text{CH}_3$ ), 127,0 (CH-Ph  $\times$  2, CH-Ar  $\times$  2), 128,7 (CH-

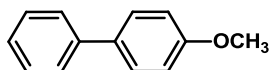
Ph  $\times$  2), 129,5 (CH-Ar  $\times$  2), 129,5 (CH-Ph) 137,0 (C-Ar), 138,3 (C-Ar), 141,1 (C-Ph).



**1-Fenilnaftaleno (Tabla II.7, entrada 6).**<sup>[35]</sup> Siguiendo el procedimiento general, 4-cloronaftaleno (0,14 mL, 1 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (352,4 mg, 2 mmol), NaOH (aq) (3M, 2 mL), bromuro de tetrabutilamonio (644,8 mg, 2 mmol) y 2 mol% de Na<sub>2</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)Pd(acac)Cl] (16,6 mg, 20  $\mu$ mol) se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. Aceite incoloro. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano como eluyente obteniendo un aceite incoloro (204 mg, 75%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7,41-7,46 (m, 3H),  $\delta$  7,48-7,55 (m, 6H), 7,85-7,92 (m, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  125,3 (CH-Nf), 125,4 (CH-Nf), 125,7(CH-Nf), 125,8 (CH-Ph), 126,0 (CH-Nf), 126,9(CH-Nf), 127,2(CH-Nf), 127,6(CH-Nf), 128,2 (CH-Ph  $\times$  2), 130,1(CH-Ph  $\times$  2), 131,6 (C-Nf), 133,7 (C-Nf), 140,2 (C-Nf), 140,7 (C-Ph).

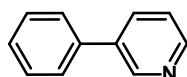


**4-Metoxi-1,1'-bifenilo (Tabla II.7, entrada 7).**<sup>[36]</sup> Siguiendo el procedimiento general, 4-cloroanisol (0,12 mL, 1 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (352,4 mg, 2 mmol), NaOH (aq) (3M, 2 mL), bromuro de tetrabutilamonio (644,8 mg, 2 mmol) y 2 mol% de Na<sub>2</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)Pd(acac)Cl] (16,6 mg, 20  $\mu$ mol) se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. Aceite incoloro. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano como eluyente obteniendo microcristales de un sólido blanco (160 mg, 87%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3,84 (s, OCH<sub>3</sub>, 3H), 6,97 (d, <sup>3</sup>J = 6,6 Hz, Ar-H, 2H), 7,28 (tt, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz, Ph-H, 1H), 7,40 (t, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, Ph-H, 2H), 7,50-7,55 (m, Ph-H, 4H, Ar-H, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  55,3 (-OCH<sub>3</sub>), 114,2 (CH-Ar  $\times$  2), 126,6 (CH-Ar), 126,7 (CH-Ar  $\times$  2), 128,1(CH-Ar  $\times$  2), 128,7 (CH-Ar  $\times$  2), 133,8 (C-Ar), 140,8 (C-Ar), 159,1 (C-Ar).

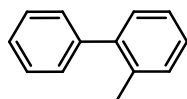




**3-Fenilpiridina (Tabla II.7, entrada 8).**<sup>[37]</sup> Siguiendo el procedimiento general, 3-cloropiridina (96  $\mu$ L, 1 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (352,4 mg, 2 mmol), NaOH (aq) (3M, 2 mL), bromuro de tetrabutilamonio (644,8 mg, 2 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (16,6 mg, 20  $\mu$ mol) se mantuvieron con agitación vigorosa de 60-120 °C durante 20 h. Aceite incoloro. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano:AcOEt (2:1) como eluyente obteniendo un aceite incoloro (131 mg, 84%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,33-7,49 (m, py-*H*, 1H, Ph-*H*, 3H), 7,57 (d,  $^3J = 8,4\text{ Hz}$ , Ph-*H*, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,85 (dt,  $^3J = 7,9\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1,9\text{ Hz}$ , py-*H*, 1H), 8,57 (dd,  $^3J = 4,9\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1,3\text{ Hz}$ , py-*H*, 1H), 8,83 (d,  $^3J = 2,0\text{ Hz}$ , py-*H*, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  123,5 (CH-py), 127,1 (CH-Ph  $\times$  2), 128,1 (CH-Ph), 129,1 (CH-Ph $\times$ 2), 134,4 (CH-py), 136,6 (C-py), 137,8 (C-Ph), 148,3 (CH-py), 148,4 (CH-py).

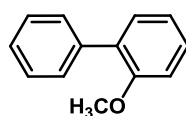


**2-Metilbifenilo (Tabla II.7, entrada 9).**<sup>[38]</sup> Siguiendo el procedimiento general, 2-clorotolueno (0,12 mL, 1 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (352,4 mg, 2 mmol), NaOH (aq) (3M, 2 mL), bromuro de tetrabutilamonio (644,8 mg, 2 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (16,6 mg, 20  $\mu$ mol) se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. Aceite incoloro. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano como eluyente obteniendo un aceite incoloro (160 mg, 70%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2,31 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 7,27-7,31 (m, Ar-*H*, 4H), 7,35-7,40 (m, Ph-*H*, 3H), 7,43-7,48 (m, Ph-*H*, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  20,5 ( $\text{CH}_3$ ), 125,7 (CH-Ar), 126,7 (CH-Ar), 127,2 (CH-Ph), 128,0 (CH-Ph  $\times$  2), 129,2 (CH-Ph  $\times$  2), 129,8 (CH-Ar), 130,3 (CH-Ar), 135,3 (C-Ar), 141,9 (C-Ph, C-Ar).

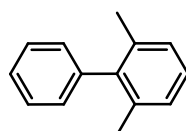


**2-Metoxibifenilo (Tabla II.7, entrada 10).**<sup>[39]</sup> Siguiendo el método general, 2-cloroanisol (65  $\mu$ L, 0,5 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 1 mmol), NaOH (aq) (3M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10  $\mu$ mol), se mantuvieron

con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. La reacción se analizó mediante CG-MS obteniendo una conversión y un rendimiento del 32% y 16% respectivamente. Los crudos de varios ensayos se juntaron obteniendo un aceite amarillento. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano como eluyente obteniendo un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,79 (s,  $\text{OCH}_3$ , 3H), 6,95-7,04 (m, Ar-H, 2H), 7,28-7,31 (m, Ar-H  $\times$  2, Ph-H, 3H), 7,36-7,41 (m, Ph-H, 2H), 7,50-7,52 (m, Ph-H, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  55,5 ( $\text{OCH}_3$ ), 111,2 (CH-Ar), 120,8 (CH-Ar), 126,9 (CH-Ph), 127,9 (CH-Ph  $\times$  2), 128,6 (CH-Ar), 129,5 (CH-Ph  $\times$  2), 130,7 (C-Ar), 130,9 (CH-Ar), 138,5 (C-Ph), 156,4 (C-Ar).

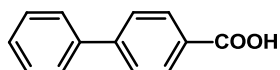


**2,6-Dimetil-1,1'-bifenilo (Tabla II.7, entrada 11).**<sup>[40]</sup> Siguiendo el método general, 2-cloro-1,3-dimetilbenceno (68  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (176,2 mg, 1 mmol), NaOH (aq) (3M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa con una rampa de temperatura de 60-120 °C durante 20 h. La reacción se analizó mediante CG-MS obteniendo una conversión y un rendimiento del 58% y 17% respectivamente. Los crudos de varios ensayos se juntaron obteniendo un aceite amarillento. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano como eluyente obteniendo un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 Hz):  $\delta$  2,04 (s,  $\text{CH}_3$ , 6H), 7,10-7,20 (m, Ar-H, 3H, Ph-H, 2H), 7,35-7,37 (m, Ph-H, 1H), 7,43 (t,  $^3J = 8,2$  Hz, Ph-H, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  20,8 ( $\text{CH}_3$ ), 126,5 (CH-Ar), 127,0 (CH-Ph), 127,2 (CH-Ar  $\times$  2), 128,4 (CH-Ph  $\times$  2), 129,0 (CH-Ph  $\times$  2), 136 (C-Ar  $\times$  2), 141,0 (C-Ph), 141,8 (C-Ar).



**Ácido [1,1'-bifenilo]-4-carboxílico (Tabla II.7, entrada 12).**<sup>[41]</sup> Siguiendo el procedimiento general, ácido 4-clorobenzoico (80,7, 0,5 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (3M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (322,4 mg, 1 mmol) y 3 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr-SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$

$\text{SO}_3\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}$ ] (12,5 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) se mantuvieron con agitación vigorosa de 60-120 °C durante 20 h. Terminado el tiempo de reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con 3 mL de HCl 3M. El sólido blanco resultante se filtró, y lavó varias veces con agua y se secó a vacío. Con la adición de hexametildisiloxano, como patrón interno, se cuantificó el rendimiento de la reacción (35%). El producto se aisló mediante recristalización de etanol caliente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,41(t,  $^3J = 6,9$  Hz, Ph-H, 1H ), 7,50 (t,  $^3J = 6,9$  Hz, Ph-H, 2H), 7,72 (d,  $^3J = 7,0$  Hz, Ph-H, 2H), 7,80 (d,  $^3J = 8,2$  Hz, Ar-H, 2H), 8,02 (d,  $^3J = 8,2$  Hz, Ar-H, 2H), 12,98 (s, COOH, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  126,3 (CH-Ph  $\times$  2), 126,5 (CH-Ph  $\times$  2), 127,8 (CH-Ph), 128,6(CH-Ph  $\times$  2), 129,1 (C-Ph) 129,5 (CH-Ph  $\times$  2), 138,5 (C-Ph), 143,8 (C-Ph), 166,6 (COOH).



#### II.4.6. Estudio de la actividad catalítica de los distintos precatalizadores.

Siguiendo el protocolo general, se comparó la actividad catalítica de los distintos precatalizadores en la reacción de Hiyama entre la reacción modelo del 4-clorotolueno y el silanolato de sodio, **3**, manteniendo constante la temperatura (90 °C) y tiempo (20 h), así como la cantidad de TBAB (0,50 mmol) y de base (NaOH 2M, 1 mL).

**Tabla II.8, entrada 1:** Siguiendo el procedimiento general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 2 mol% de  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$  (3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conversión del 51%, obtenida por integración de  $^1\text{H}$  RMN.

**Tabla II.8, entrada 2:** Siguiendo el procedimiento general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol), 2 mol% de  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$  (3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) y 2,5 mol% de  $\text{IPr}-\text{SO}_3\text{HCl}$  (7,1 mg, 12,5  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conversión del 49%, obtenida por integración de  $^1\text{H}$  RMN.

**Tabla II.8, entrada 3:** Siguiendo el procedimiento general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 5 mol% de  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$  (7,7 mg, 25  $\mu\text{mol}$ ) se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conversión del 66%, obtenida por integración de  $^1\text{H}$  RMN.

**Tabla II.8, entrada 4:** Siguiendo el procedimiento general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 2 mol% de  $[\text{PdCl}_2]$  (2,1 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conversión del 65%, obtenida por integración de  $^1\text{H}$  RMN.

**Tabla II.8, entrada 5:** Siguiendo el procedimiento general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (8,2 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conversión del 71%, obtenida por integración de  $^1\text{H}$  RMN.

**Tabla II.8, entrada 6:** Siguiendo el procedimiento general, 4-clorotolueno (59  $\mu\text{L}$ , 0,50 mmol), hidroximetilfenilsilanolato de sodio (114,5 mg, 0,65 mmol), NaOH (aq) (2M, 1 mL), bromuro de tetrabutilamonio (161,2 mg, 0,50 mmol) y 2 mol% de  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}]$  (8,3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), se mantuvieron con agitación vigorosa a 90 °C durante 20 h. Conversión del 96%, obtenida por integración de  $^1\text{H}$  RMN.

## II.5. Bibliografía

- [1] a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918. b) Hatanaka, Y.; Matsui, K.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2403-6. c) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett.* **1991**, 845-53.
- [2] Hiyama, T. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P.J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998; Chapter 10.
- [3] Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58-61.
- [4] Sore, H. F.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1845-1866.
- [5] Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4893-4901.
- [6] Sugiyama, A.; Ohnishi, Y.-y.; Nakaoka, M.; Nakao, Y.; Sato, H.; Sakaki, S.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12975-12985.
- [7] a) Denmark, S. E.; Sweis, R. F.; Wehrli, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4865-4875. b) Denmark, S. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2915-2927.
- [8] Amatore, C.; Grimaud, L.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 6982-6985.
- [9] Hagiwara, E.; Gouda, K.-i.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 439-442.
- [10] Gordillo, A.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3517-3520.
- [11] a) Penafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M.; Esteruelas, M. A.; Olivan, M.; Onate, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 35, 7174-7181. b) Penafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 1479-1484. c) Modak, S.; Gangwar, M. K.; Nageswar Rao, M.; Madasu, M.; Kalita, A. C.; Dorcet, V.; Shejale, M. A.; Butcher, R. J.; Ghosh, P. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 17617-17628. d) Mitsui, T.; Sugihara, M.; Tokoro, Y.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron.* **2015**, 71, 1509-1514.
- [12] a) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6439-6440. b) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4954-4963. c) Denmark, S. E.; Liu, J. H. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2978-2986.
- [13] a) Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2053-2055. b) Denmark, S. E.; Regens, C. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1486-1499. c) Molander, G. A.; Iannazzo, L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9182-9187. d) Saha, D.; Ghosh, R.; Dutta, R.; Mandal, A. K.; Sarkar, A. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 776, 89-97.
- [14] Gordillo, A.; Ortuno, M. A.; López-Mardomingo, C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; de Jesús, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13749-13763.
- [15] Gordillo, A.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4584-4585.
- [16] Gordillo, A.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *Chem. Commun.* **2007**, 4056-4058.
- [17] Garrido, R.; Hernández-Montes, P. S.; Gordillo, A.; Gómez-Sal, P.; López-Mardomingo, C.; de Jesús, E. *Organometallics.* **2015**, 34, 1855-1863.
- [18] Roberto Garrido, Tesis doctoral. Universidad de Alcalá, **2014**.
- [19] Lee, D.-H.; Jin, M.-J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 252-255.
- [20] Lee, D.-H.; Jin, M.-J. *Chem Commun.* **2010**, 46, 9046-9048.
- [21] Lee, D.-H.; Taher, A.; Hossain, S.; Jin, M.-J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5540-5543.
- [22] Lee, D.-H.; Kwon, Y.-J.; Jin, M.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3090-3094.
- [23] Guo, X.; Zhou, J.; Li, X.; Sun, H. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3692-3696.
- [24] Ladipo, F. T.; Anderson, G. K. *Organometallics*, **1994**, 13, 303-6.
- [25] Hyde, J. F.; Johansson, O. K.; Daudt, W. H.; Fleming, R. F.; Laudenslager, H. B.; Roche, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5615-18.

- [26] a) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 4379-4391. b) Lipshutz, B. H.; Petersen, T. B.; Abela, A. R. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1333-1336. c) Lipshutz, B. H.; Abela, A. R. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5329-5332.
- [27] Molina de la Torre, J. A.; Espinet, P.; Albeniz, A. C. *Organometallics*. **2013**, 32, 5428-5434.
- [28] a) Röhlich, C.; Wirth, A. S.; Koehler, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15485-15494. b) Calo, V.; Nacci, A.; Monopoli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3791-3802. c) Astruc, D.; Lu, F.; Aranzaes, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7852-7872.
- [29] a) Chandrasekhar, V.; Boomishankar, R.; Nagendran, S. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5847-5910. b) Lickiss, P. D. *Adv. Inorg. Chem.* **1995**, 42, 147-262.
- [30] Zhang, G.; Luan, Y.; Han, X.; Wang, Y.; Wen, X.; Ding, C.; Gao, J. *Green Chem.* **2013**, 15, 2081-2085.
- [31] Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Althammer, A.; Born, R.; Mayer, P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1004-1007.
- [32] Chua, Y.-Y.; Duong, H. A. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1466-1469.
- [33] Mowery, M. E.; DeShong, P. J. *Org. Chem.* **1999**, 64, 1684-1688.
- [34] Cheng, Y.; Gu, X.; Li, P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2664-2667.
- [35] Heijnen, D.; Gualtierotti, J.-B.; Hornillos, V.; Feringa, B. L. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 3991-3995.
- [36] Martinez-Solorio, D.; Melillo, B.; Sanchez, L.; Liang, Y.; Lam, E.; Houk, K. N.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 1836-1839.
- [37] Ackermann, L.; Althammer, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3457-3460.
- [38] Navidi, M.; Rezaei, N.; Movassagh, B. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 743, 63-69.
- [39] Wang, T.; Xie, H.; Liu, L.; Zhao, W.-X. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 804, 73-79.
- [40] Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Althammer, A.; Born, R.; Mayer, P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1004-1007.
- [41] Huang, R.; Shaughnessy, K. H. *Organometallics*. **2006**, 25, 4105-4112.

### ***III. Síntesis de complejos del ligando altamente voluminoso IPent-SO<sub>3</sub>***

---

“El corazón tiene razones que la razón no entiende”

Blaise Pascal





### III.1. Introducción.

Aunque los carbenos N-heterocíclico se utilizan con éxito en organocatálisis,<sup>[1a]</sup> son sus complejos metálicos (NHC-M) los que han recibido mayor atención por su interés en medicina (agentes microbianos, antitumorales), en ciencia de materiales (aplicaciones como cristales líquidos, polímeros conductores, interruptores moleculares)<sup>[1b]</sup> y, sobre todo, en catálisis con metales de transición,<sup>[1c]</sup> mejorando procesos tan importantes como el acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo o la reacción de metátesis.

La importancia de los ligandos NHC en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd, se debe a un conjunto de características. En primer lugar, a su carácter  $\sigma$ -dador, que facilita la etapa de adición oxidante y proporciona una unión fuerte al metal que dificulta la formación de Pd negro. En segundo lugar, a la posibilidad de proteger el centro metálico y favorecer la formación de especies monocarbena-Pd activas y estables, así como la etapa de eliminación reductora.

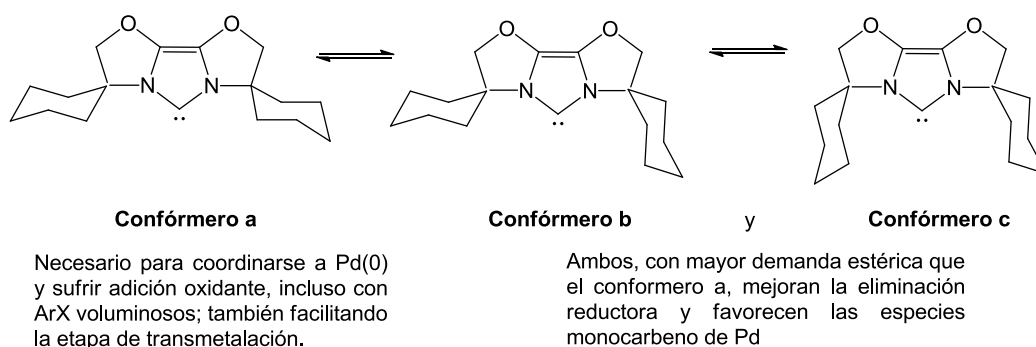
La topografía estérica de los ligandos NHC en torno al metal es distinta que en los ligandos fosfano. Así, en los NHC con grupos arilo unidos a los átomos de nitrógeno, los anillos fenílicos actúan como “paletas” orientadas hacia el metal, mientras que los sustituyentes alquilo en *orto* en dichos grupos modulan el volumen estérico formando, el NHC, una especie de bolsillo que protege al metal,<sup>[2]</sup> facilitando así algunas etapas del ciclo catalítico.

En la figura III.I, se resumen las características más importantes de los complejos denominados PEPPSI, que se encuentran entre los complejos de Pd(II) más activos encontrados en reacciones de acoplamiento cruzado.<sup>[3]</sup>



**Figura III.I.** Características generales de los complejos tipo PEPPSI.<sup>[3]</sup>

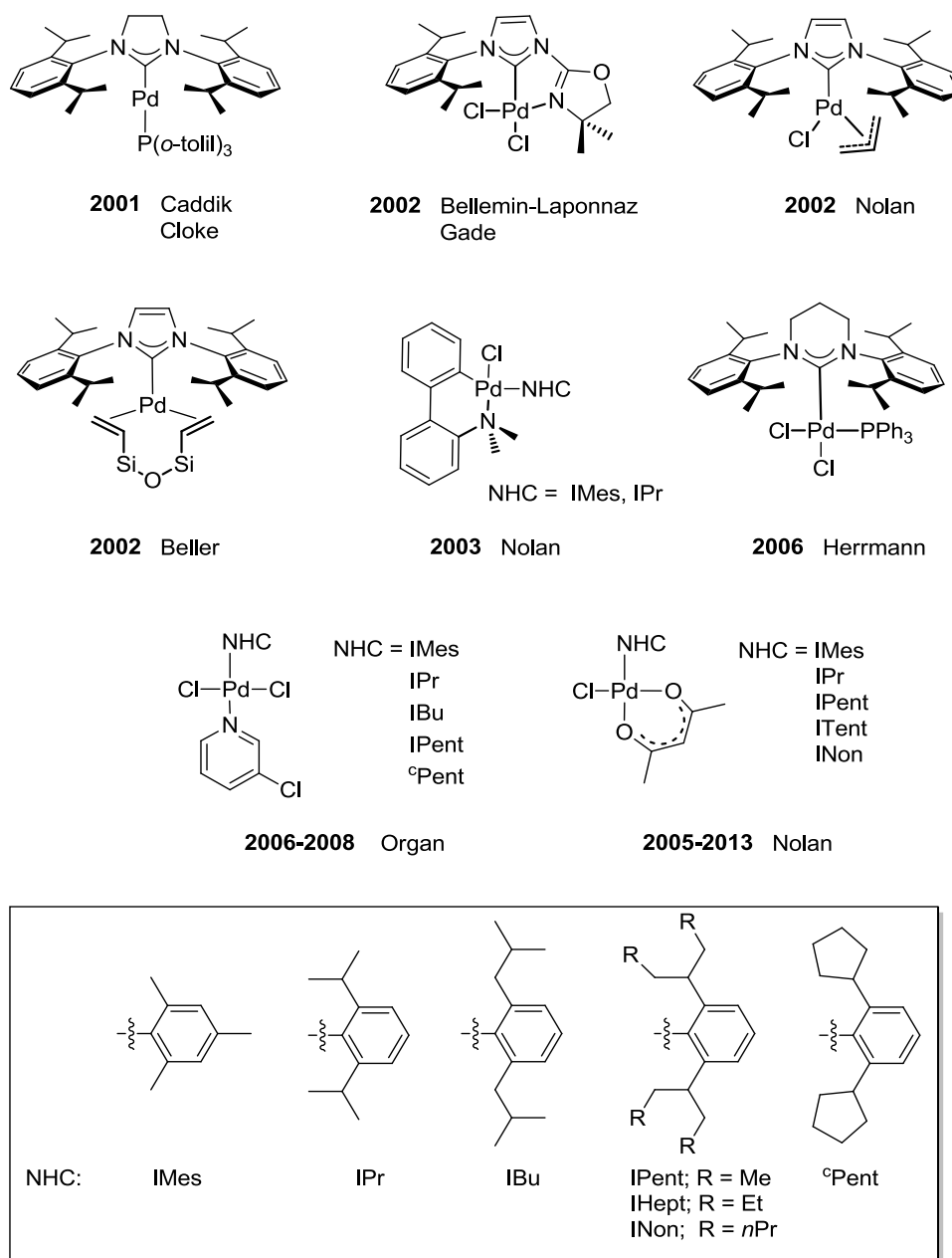
Por otro lado, la gran eficacia de algunos NHC en reacciones de acoplamiento con cloruros de arilo altamente impedidos, se ha atribuido al carácter voluminoso, pero “flexible” al mismo tiempo, de los grupos alquilo unidos a los átomos de nitrógeno. El término de “volumen estérico flexible” fue introducido por Frank Glorius<sup>[4]</sup> en 2003, explicando cómo los grupos unidos a los átomos de N del anillo imidazólico pueden adoptar distintas conformaciones que favorecen las diferentes etapas del ciclo catalítico (Esquema III.1).



**Esquema III.1.** Confórmeros de NHC con “volumen estérico flexible”.<sup>[4]</sup>

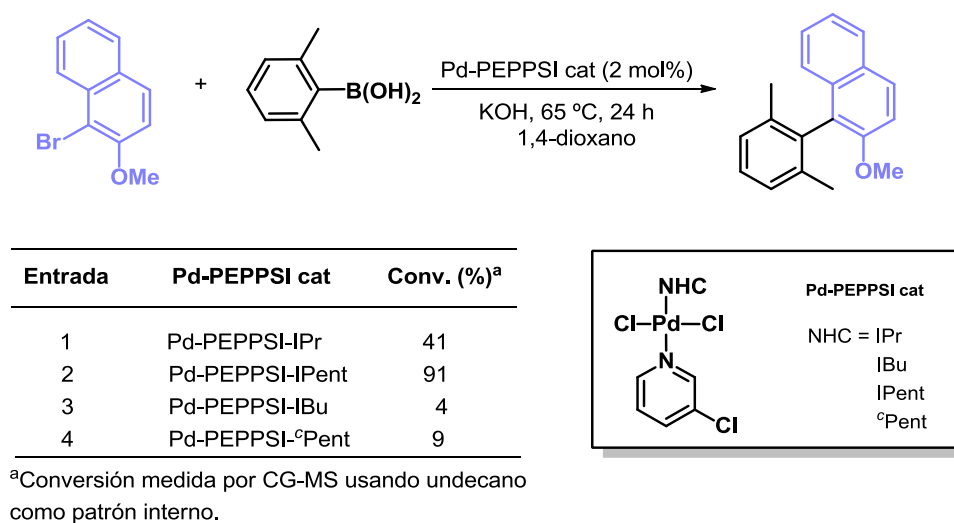
En los últimos años, se han preparado complejos monocarbena de Pd-NHC, en los grupos de investigación de Caddick y Cloke,<sup>[5]</sup> Bellemin-Laponnaz y Gade,<sup>[6]</sup> Nolan,<sup>[7]</sup> Beller,<sup>[8]</sup> Herrmann,<sup>[9]</sup> y Organ,<sup>[10]</sup> entre otros, que han mostrado elevadas eficacias, en una gran variedad de reacciones de acoplamiento cruzado (figura III.2).

De entre todos los ligandos NHC, predomina el ligando IPr, que presenta unas excelentes actividades en catálisis. Sin embargo, en reacciones con sustratos altamente impedidos (por ejemplo, en acoplamientos de SM con ArCl 2,6-disustituidos y ácidos borónicos 2,6-disustituidos), los rendimientos son bajos incluso incrementando la temperatura, lo que ha llevado al desarrollo de una nueva generación de ligandos NHC con grupos R en *orto* aún más voluminosos que el isopropilo pero con un carácter “flexible” desde un punto de vista conformacional. En estas investigaciones destacan los trabajos de Organ<sup>[11]</sup> y Nolan.<sup>[12]</sup>



**Figura III.2.** Selección de complejos monocarbena de paladio(0) y paladio(II).

Organ y col.,<sup>[13]</sup> han investigado la eficacia de complejos NHC-Pd-PEPPSI con ligandos IMes, IPr, IPent, IBu y <sup>c</sup>Pent, en diferentes reacciones de acoplamiento C-C (tales como la reacción de Suzuki-Miyaura, Negishi o Stille-Migita), de acoplamiento C-heteroátomo, (aminación de Buchwald-Hartwig) o de formación de enlaces C-S. Estos estudios, muestran que el complejo Pd-PEPPSI-IPent es el mejor precatalizador, sobre todo en las reacciones con sustratos más impedidos. El esquema III.2, recoge los resultados obtenidos en la reacción de Suzuki-Miyaura, para la formación de tetra-*orto*-biarilos.<sup>[11]</sup>



**Esquema III.2.** Comparación de la eficacia de los NHC-Pd-PEPPSI en la reacción de Suzuki-Miyaura.<sup>[11]</sup>

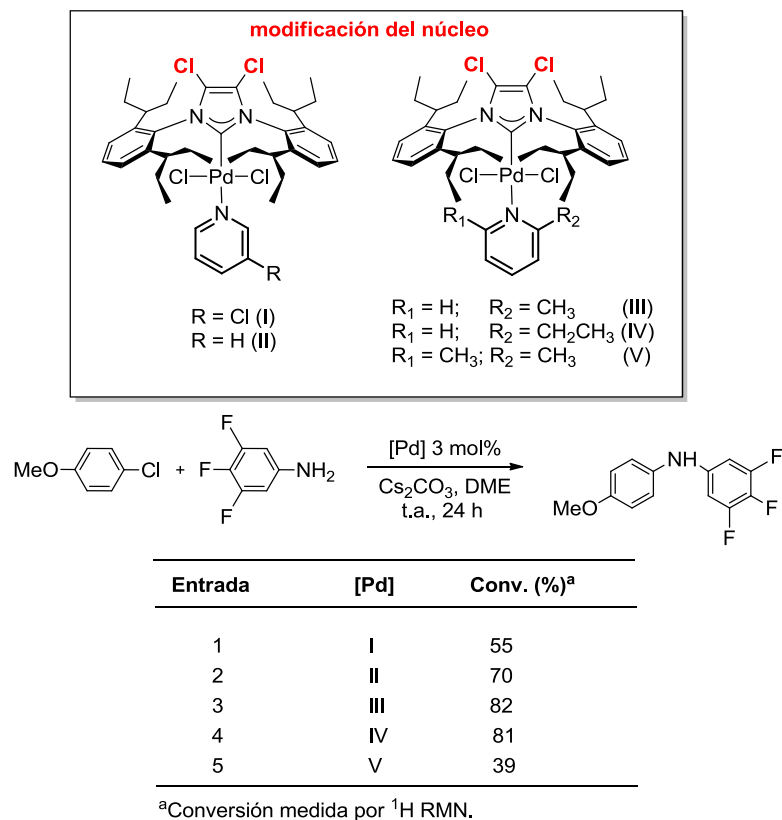
Este estudio concluye que el ligando debe ser conformacionalmente flexible para ejercer una influencia positiva en el proceso de acoplamiento cruzado, poniendo de manifiesto que es necesario tener en cuenta además los siguientes factores: (a) la ramificación en el carbono bencílico del sustituyente *orto*-alquilo es necesaria (comparar IBu frente IPr o IPent, en entradas 1-3), (b) el aumento del volumen estérico del ligando mejora el rendimiento del catalizador (compárese IPr e IPent, en entradas 1 y 2), y (c) el ligando debe ser flexible además de tener gran volumen estérico (compárese IPent con <sup>c</sup>Pent, entradas 2 y 4).

Otro proceso estudiado, utilizando catalizadores de este tipo, ha sido la reacción de aminación catalizada por paladio. Su importancia radica en que es una de las rutas más empleadas para la formación de enlaces C-N en la preparación de productos naturales o moléculas orgánicas de gran importancia en el sector farmacéutico, agroquímico e industrial.<sup>[14]</sup>

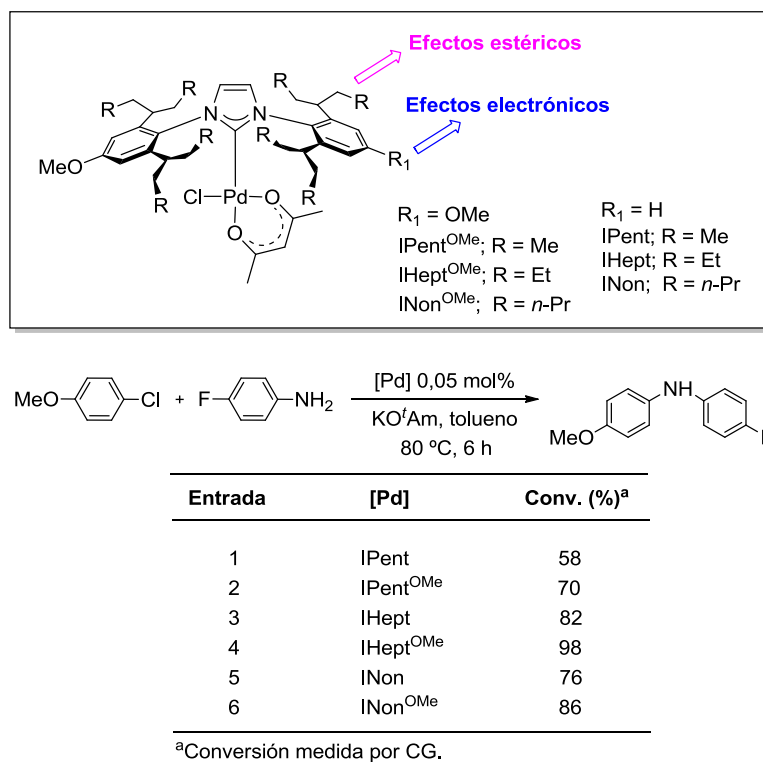
La actividad catalítica puede ser mejorada combinando la modificación de las propiedades estéricas de los ligandos NHC con las electrónicas, mediante la introducción de grupos funcionales determinados, como el grupo –OMe, en los anillos aromáticos del ligando<sup>[15]</sup> o bien a través de la modificación del núcleo del NHC para obtener un anillo imidazólico más pobre en electrones, y por tanto un centro de Pd más electrofílico.<sup>[16]</sup> De esta forma, podría aumentar el rendimiento de la reacción, sobre todo cuando se trabaja con sustratos más desactivados, como los cloruros de arilo.

A modo de ejemplo, en la figura III.3, se recoge las modificaciones llevadas a cabo por Nolan<sup>[15]</sup> en sus complejos Tent (tentaculados) y las realizadas por Organ.<sup>[16]</sup> Así, el complejo PEPPSI III sintetizado por Organ y col.<sup>[16]</sup> (figura III.3a) permite llevar a cabo la reacción de aminación bajo condiciones muy suaves en comparación con otros catalizadores, para sustratos fuertemente desactivados utilizando sólo carbonato de cesio como base a temperatura ambiente. Por otra parte, Nolan y col.<sup>[15]</sup> observaron que la introducción de un sustituyente metoxi en posición *para* del arilo aumentaba la eficiencia del catalizador (Figura III.3b). El estudio confirmó que el "volumen estérico flexible" es esencial para garantizar una alta actividad catalítica con complejos NHC-Pd (compárese entradas 1, 3 y 5 en la tabla) y que este efecto es mayor con los complejos análogos con grupo metoxi (compárese entradas 2, 4 y 6). En concreto, el complejo [Pd(IHept<sup>OMe</sup>)(acac)Cl] es el que mejor resultado presenta (entrada 4). De tal forma que, una combinación óptima de efectos estéricos y electrónicos es la clave para obtener una excelente actividad catalítica en la reacción de Buchwald-Hartwig con diversos sustratos, incluso los más desactivados.

## (a) Organ Ref 16.

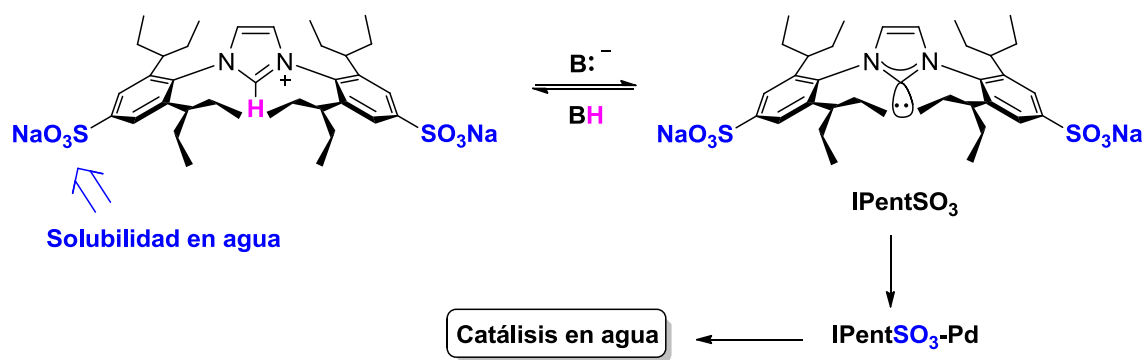


## (b) Nolan Ref 15.



**Figura III.3.** Ejemplos de NHC modificados estérica y electrónicamente activos en la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig.

Debido a los excelentes resultados que presentan este tipo de ligandos en catálisis y que hasta el momento no existen ejemplos en la bibliografía de NHC hidrosolubles con grupos altamente voluminosos y flexibles, nos planteamos sintetizar el ligando IPent con grupo sulfonato en posición *para*, IPent-SO<sub>3</sub>, y a partir de éste preparar complejos análogos a los anteriormente descritos en nuestro grupo de investigación con el ligando IPr-SO<sub>3</sub><sup>[17-19]</sup> para comparar su actividad catalítica en la reacción de Suzuki-Miyaura llevada a cabo en agua (esquema III.3).



**Esquema III.3.** Ligandos y complejos NHC, objetivos del capítulo III.

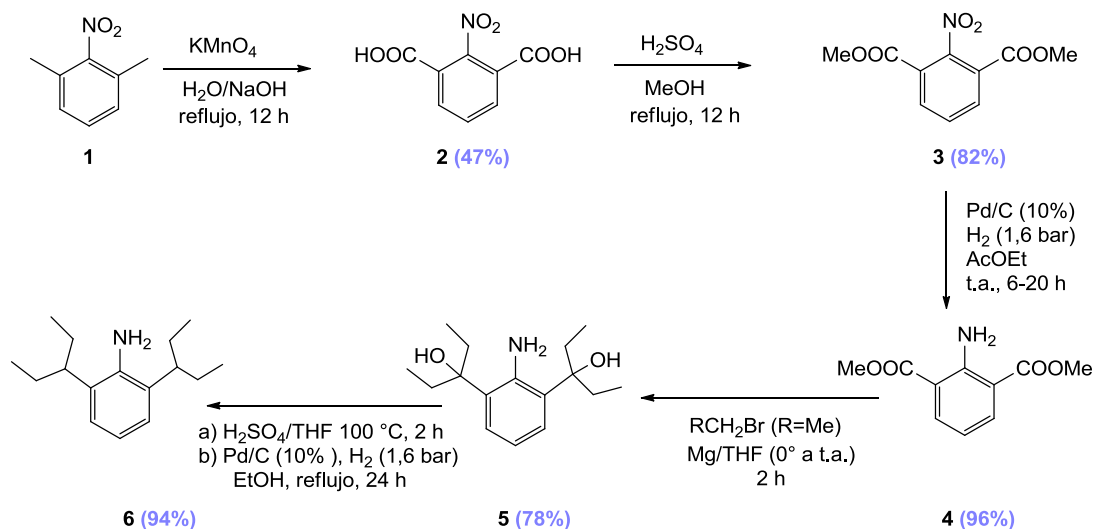
## III.2. Discusión de resultados.

### III.2.1. Síntesis y caracterización de la sal sódica 1,3-bis[4-sulfonato-2,6-bis(3-pentil)fenil]imidazolio (10).

El empleo de los NHCs como ligandos unido al uso del agua como disolvente, presenta muchas ventajas en la catálisis con Pd. Por ello, el diseño de ligandos de este tipo modificados con grupos hidrosolubles implica un gran interés tanto a nivel sintético como catalítico, como ya se comentó en la introducción de esta Memoria.

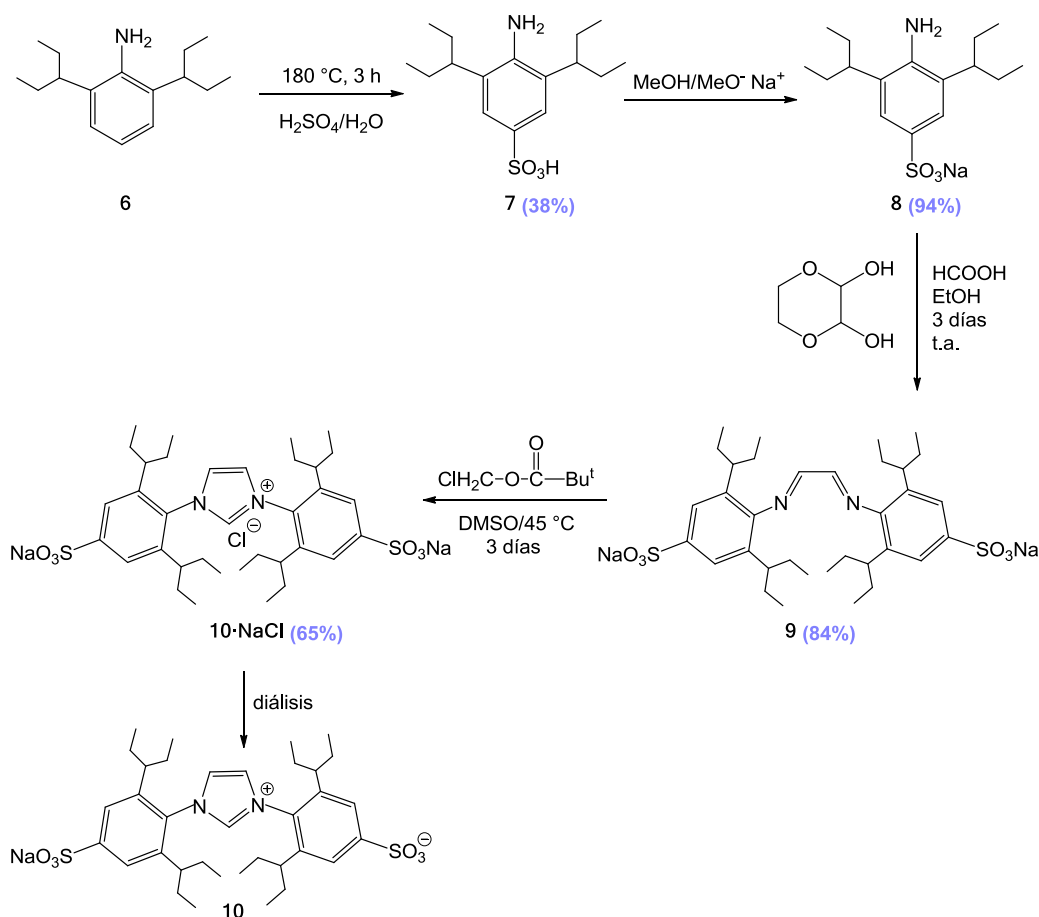
Nuestra meta inicial era sintetizar una versión hidrosoluble de la sal de imidazolio IPent·HCl, para poder preparar complejos de paladio(II) y emplearlos como precatalizadores en reacciones de acoplamiento C-C en agua. Para ello, en primer lugar se sintetizó la anilina correspondiente **6**, siguiendo el procedimiento indicado en el esquema III.4 y descrito por Nolan y col.<sup>[12]</sup> La ruta sintética comienza a partir de una oxidación básica en caliente del 1,3-dimetil-2-nitrobenceno (**1**) para dar ácido 2-nitroisoftálico (**2**), seguida de una esterificación de Fischer para conducir al diéster **3**. A continuación, se produce la hidrogenación catalítica del grupo nitro para dar amino y por lo tanto el correspondiente intermedio 2-aminoisoftalato de dimetilo (**4**). Después, generando un magnesiano *in situ* se alquila el diéster **4** para formar el diol (**5**). Finalmente, para conseguir **6** debemos llevar a cabo, primero una deshidratación en condiciones ácidas del diol **5** para formar el dialqueno correspondiente y seguidamente hidrogenar a reflujo con Pd/C los dobles enlaces. Véase la parte experimental para mayor detalle.





**Esquema III.4.** Preparación de 2,6-bis(3-pentil)anilina (**6**).<sup>[12]</sup>

La obtención de la sal de imidazolio **10** se llevó a cabo basándose en el procedimiento descrito por H. Plenio y col.<sup>[20]</sup> para preparar el ligando  $\text{IPr-SO}_3$  con algunas modificaciones (esquema III.5).



**Esquema III.5.** Preparación de la sal de imidazolio **10**.

La sal de imidazolio (**10·NaCl**) puede purificarse mediante recristalización en agua. La sal así obtenida es, en sentido estricto, un aducto entre la sal zwitteriónica **10** y cloruro de sodio. El zwitterion **10** libre de aniones cloruro se puede obtener por diálisis de una muestra de **10·NaCl** durante 4 h en un sistema de diálisis Float-A-Lyzer G2 provisto de una membrana de tamaño de corte de 100-500 Da. La excelente pureza de **10** fue corroborada mediante análisis elemental.

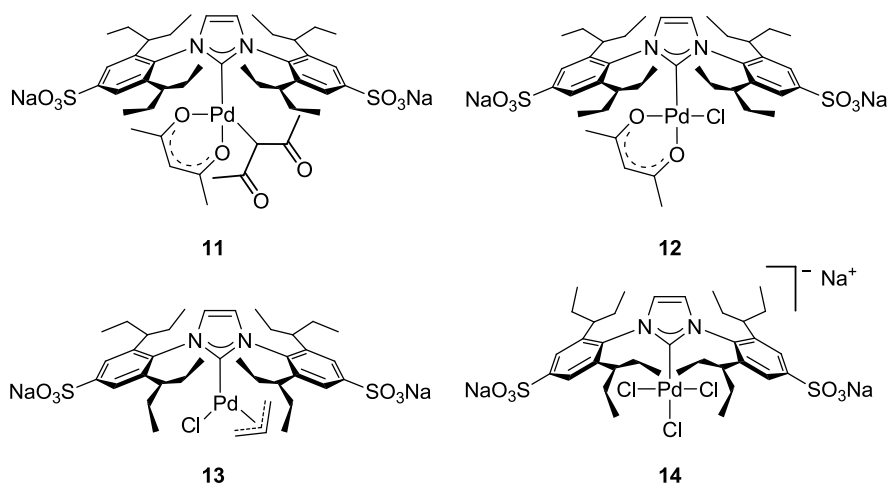
El espectro de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO-}d_6$  del compuesto **10** muestra un singlete a 10,19 ppm para el  $\text{H}^2$  imidazólico, otro a 8,41 ppm para los  $\text{H}^4$  y  $\text{H}^5$  y un tercero a 7,55 correspondiente a los 4 protones de los CH de los anillos aromáticos. Los grupos pentilo aparecen como tres multipletes correspondientes a los grupos  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  y CH.

El espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN en  $\text{DMSO-}d_6$  de **10** contiene cinco señales asociadas a los grupos 3-pentilo a 11,9, 11,4, 28,0, 26,6 y 42,6 ppm. Los  $\text{C}^4$  y  $\text{C}^5$  del anillo imidazólico aparecen como una única señal a 131,9 ppm. Las cuatro resonancias correspondientes a los carbonos de los anillos aromáticos se encuentran a 121,4, 131,9, 138,6, 150,7 ppm y finalmente el  $\text{C}^2$  imidazólico se encuentra a 141,4 ppm.

El espectro de masas ESI-TOF de **10**, registrado en modo negativo muestra el ion correspondiente a la pérdida de un ion sodio,  $[\text{10-Na}]^-$ .

### III.2.2. Síntesis y caracterización de complejos monocarbena (**IPent-SO<sub>3</sub>**) de paladio (**13** y **14**).

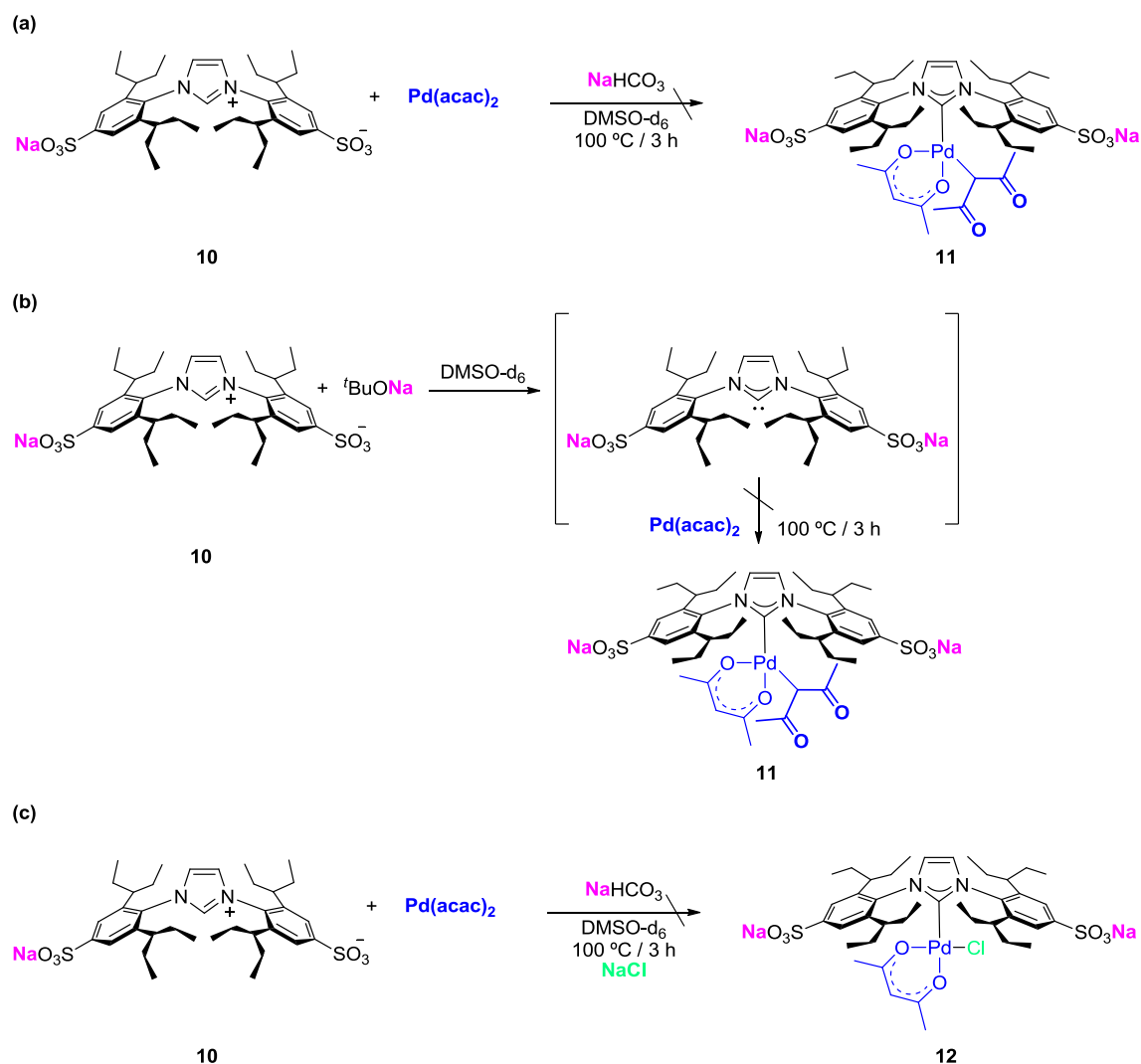
El objetivo sintético que nos planteamos inicialmente consistió en la síntesis de la familia de complejos monocarbena **11-14** mostrados en la figura III.4. Complejos similares con el ligando  $\text{IPr-SO}_3$  han sido preparados anteriormente en nuestro grupo de investigación,<sup>[17-19]</sup> por lo que de esta forma sería posible establecer comparaciones entre la actividad catalítica de los complejos de ambos ligandos.



**Figura III.4.** Complejos mono-carbeno con el ligando IPent-SO<sub>3</sub> planteados como objetivo sintético.

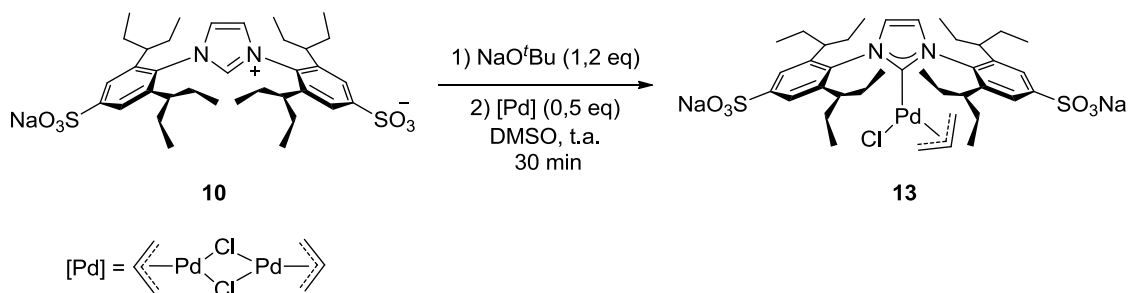
Sin embargo, todos los intentos de preparar los complejos con el ligando acetilacetato (acac) **11** y **12** resultaron infructuosos. El procedimiento descrito anteriormente en nuestro grupo para la síntesis del análogo IPr-SO<sub>3</sub> de **11** consistía en la reacción de la sal de imidazolio correspondiente con Pd(acac)<sub>2</sub> en DMSO a 100 °C durante 3 h, utilizando hidrogenocarbonato de sodio como base. Sin embargo, el mismo procedimiento resulta en el caso del ligando IPent-SO<sub>3</sub> en la recuperación de los reactivos sin reaccionar (esquema III.6a). Un aumento del tiempo o la temperatura de reacción produjeron la formación creciente de paladio negro sin producir el efecto deseado. Otros procedimientos alternativos resultaron también infructuosos. Así, se intentó formar el complejo **11** por reacción entre el Pd(acac)<sub>2</sub> y el ligando IPent-SO<sub>3</sub> preformado. A pesar de que los experimentos realizados en tubos de RMN provistos de una válvula Young, demostraron la formación del carbeno libre por reacción con <sup>t</sup>BuONa en DMSO-*d*<sub>6</sub> no se consiguió tampoco formar **11** por este procedimiento (esquema III.6b).

El complejo con el ligando IPr-SO<sub>3</sub> análogo a **12** se preparaba por desplazamiento con cloruro de sodio del ligando acac monocoordinado en el complejo [Pd(IPr-SO<sub>3</sub>)(acac)<sub>2</sub>]. El compuesto **12** no se pudo preparar dado el fracaso de la preparación de **11**, y tampoco se obtuvo por adición de NaCl a una mezcla de la sal de imidazolio **10** y Pd(acac)<sub>2</sub> (esquema III.6c).



**Esquema III.6.** Intentos de síntesis de los complejos **11** y **12**.

El complejo **13**, fue sintetizado en dos pasos (esquema III.7). Primero se generó el carbeno libre por reacción de un ligero exceso de  $t\text{BuONa}$  con la sal zwitteriónica **10**, por simple agitación de la mezcla a t.a. en DMSO. Una vez comprobado por  $^1\text{H}$  RMN la formación completa del carbeno libre, se adicionó a t.a. el precursor de paladio  $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)_2\text{PdCl}_2]$ , previamente preparado según la bibliografía<sup>[21]</sup>, completándose la reacción en 30-40 min. El complejo **13** se puede separar del medio de reacción por precipitación con THF obteniendo un polvo cristalino beige con un rendimiento del 77%.



**Esquema III.7.** Preparación de Na<sub>2</sub>[(IPent-SO<sub>3</sub>)PdCl(alilo)].

El espectro de <sup>1</sup>H RMN en DMSO-*d*<sub>6</sub> del complejo **13** muestra un singlete a 7,54 ppm para los protones H<sup>4</sup> y H<sup>5</sup> del anillo imidazólico, y otro a 7,41 ppm correspondiente a los protones del anillo aromático. La coordinación del ligando alilo se demuestra por la observación de la resonancia del CH central a 4,81 ppm y cuatro resonancias distintas para los cuatro protones unidos a los carbonos terminales: dos dobletes bien definidos a 3,67 y 2,64 (protones en *syn* y en *anti* respecto del protón central, respectivamente, unidos al carbono terminal *trans* al carbeno) y dos señales anchas en torno a 2,90 y 1,40 ppm (protones *syn* y *anti* unidos al otro carbono). Los grupos CH<sub>3</sub> del IPent-SO<sub>3</sub> muestran dos señales independientes, una bien definida como un triplete a 0,93 ppm y otra ancha hacia 0,70 ppm, que se convierte en un triplete al aumentar la temperatura. De la misma forma ocurre con los grupos CH<sub>2</sub>, donde se observan señales anchas en torno a 1,79 y 1,47 ppm. Los CH se solapan en DMSO-*d*<sub>6</sub> con la señal del disolvente sin deuterar, observándose una señal ancha a 2,25 ppm en D<sub>2</sub>O pero que a medida que vamos aumentando la temperatura se van definiendo y diferenciando las señales (figura III.5). La situación dinámica descrita está relacionada con una isomerización del alilo a través de una apertura η<sup>3</sup>-η<sup>1</sup> seguido de rotación C-C y reformación del η<sup>3</sup>-alilo.<sup>[22]</sup>

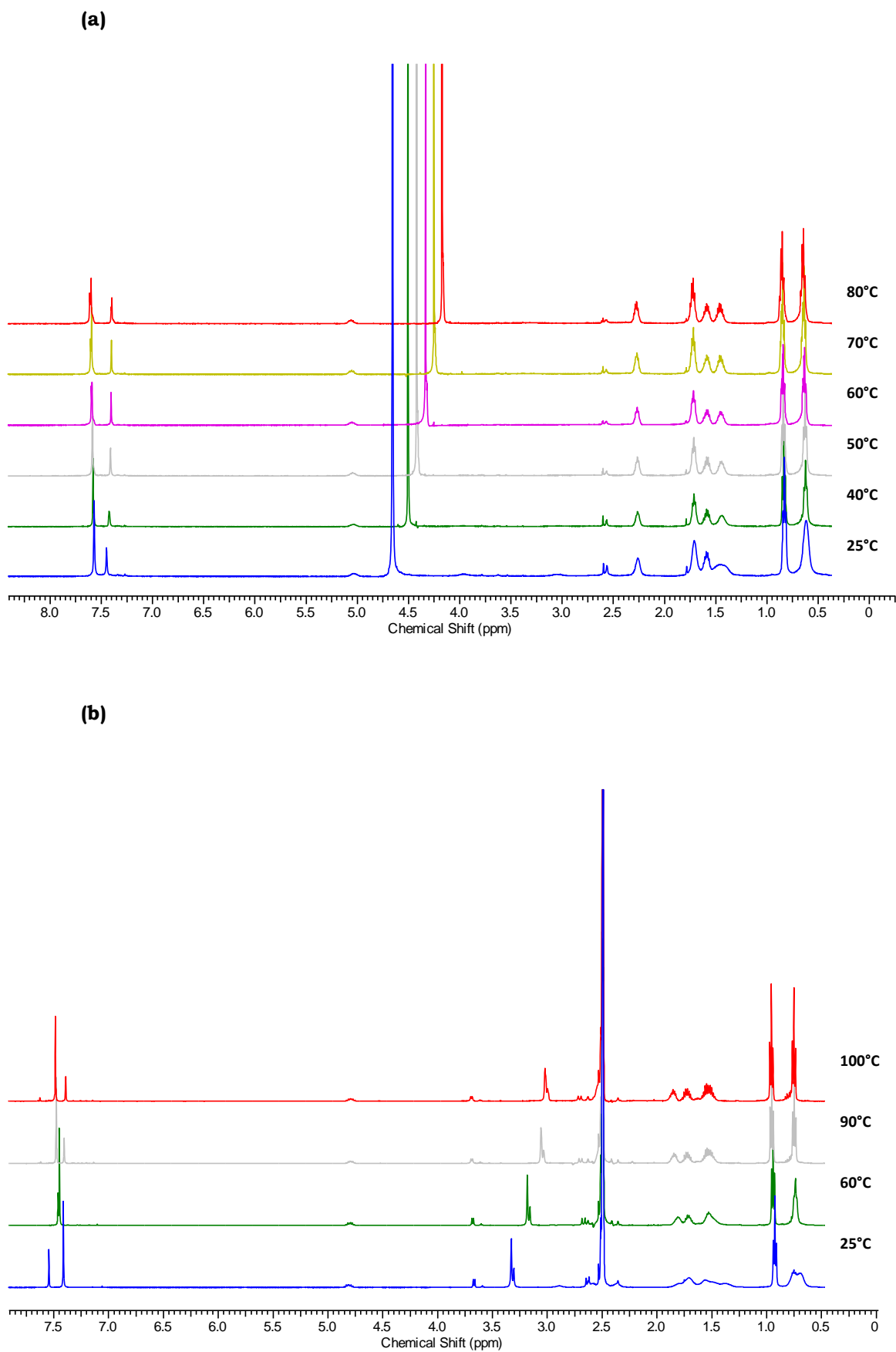
En concordancia con este resultado, el espectro de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN en DMSO-*d*<sub>6</sub> de **13** contiene tres grupos de señales asociadas a los grupos 3-pentilo del ligando NHC en torno a 9,9-12,3, 25,7-27,2 y 40,2 ppm. Los carbonos C<sup>4</sup> y C<sup>5</sup> del anillo imidazólico aparecen como una única señal a 136,6 ppm. Las cuatro resonancias correspondientes a los carbonos del anillo aromático se encuentran como señales anchas en torno 121,1, 124,7, 142,7 y a 147,6. La señal del carbono carbénico se encuentra a 180,6 ppm. La coordinación del

ligando alilo se corrobora por las resonancias observadas a 113,1 ppm para el CH central, 71,0 ppm y 48,1 para los CH<sub>2</sub> terminales.

Los espectros de masas de alta resolución ESI-TOF de **13**, registrados en modo negativo, muestran los iones correspondientes a la pérdida de dos iones sodio y un ion cloro [M-2Na-Cl]<sup>-</sup> dando como resultado el pico *m/z* 806 (100%). En modo positivo, se observa la pérdida de un ion cloro generando el pico a [M-Cl]<sup>+</sup> *m/z* 852.

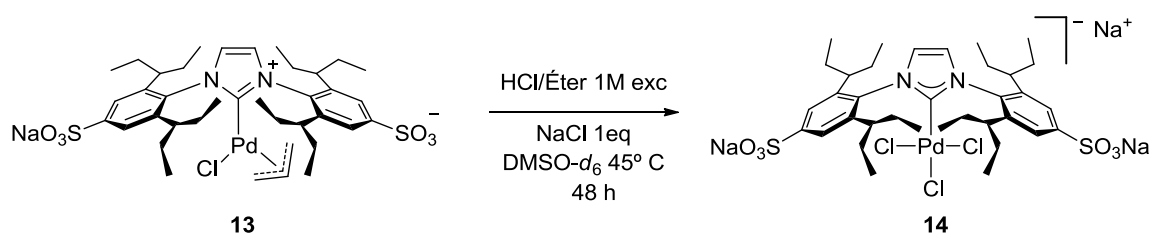
El análisis elemental del complejo **13** (C, 41,21; H, 7,03; N, 2,43; S, 10,09) no se ajusta al calculado teóricamente (C, 51,41; H, 6,24; N, 3,16; S, 7,22). Probablemente debido a la capacidad de estas sales sódicas de retener moléculas de disolvente en su estructura, en nuestro caso DMSO y H<sub>2</sub>O, moléculas que pueden detectarse en <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN. El tratamiento de los sólidos a alto vacío con calefacción no logró la total eliminación de las moléculas de disolvente. Dado su capacidad higroscópica, el análisis elemental de **13** encajaría si tenemos en cuenta 2·DMSO y 10·H<sub>2</sub>O (C, 41,20; H, 7,16; N, 2,29; S, 10,48).

El complejo **13** es estable al aire y en agua a temperatura ambiente, al menos durante varios días. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H realizados en D<sub>2</sub>O no muestran ninguna alteración después de 24 h. La estabilidad es mucho menor a 80 °C, observándose un 75% de sal de imidazolio y Pd negro pasadas 28 h. El complejo es bastante más estable en DMSO-*d*<sub>6</sub>, observándose únicamente la descomposición y aparición de sal de imidazolio en el espectro de <sup>1</sup>H a temperaturas superiores de 90 °C a partir de unas 4 h.



**Figura III.5.** Espectros de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz) a temperatura variable del complejo **13** (a) en D<sub>2</sub>O y (b) en DMSO-d<sub>6</sub>.

El complejo **14** se sintetizó a escala preparativa por reacción entre un equivalente de **13** con un equivalente de NaCl y 2 equivalentes de una disolución 1M de HCl en dietil éter, a 45 °C durante 48 h en DMSO seco. Pasado el tiempo de reacción, el crudo resultante se filtró a través de cánula provista con filtro de celite para eliminar las trazas formadas de paladio negro. El filtrado se concentró y se precipitó con THF seco, el sólido resultante se lavó varias veces con THF seco, se filtró y se llevó a completa sequedad obteniendo un sólido amarillo cristalino con un 40% de rendimiento (esquema III.8).



**Esquema III.8.** Preparación de  $\text{Na}_3[(\text{IPent-SO}_3)\text{PdCl}_3]$ , **14**.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO-}d_6$  del complejo **14**, se observa un singlete a 7,52 ppm para los protones  $\text{H}^4$  y  $\text{H}^5$  imidazólicos, y otro a 7,42 ppm correspondiente a los protones CH del anillo aromático. Los grupos  $\text{CH}_3$  del IPent- $\text{SO}_3$  muestran dos señales independientes bien definidas como tripletes a 0,68 ppm y 0,96 ppm. Para los grupos  $\text{CH}_2$ , se observan cuatro grupos de señales anchas en el intervalo desde 1,39 hasta 1,87 ppm. Los CH aparecen como un multiplete ancho entre 2,61-2,66 ppm.

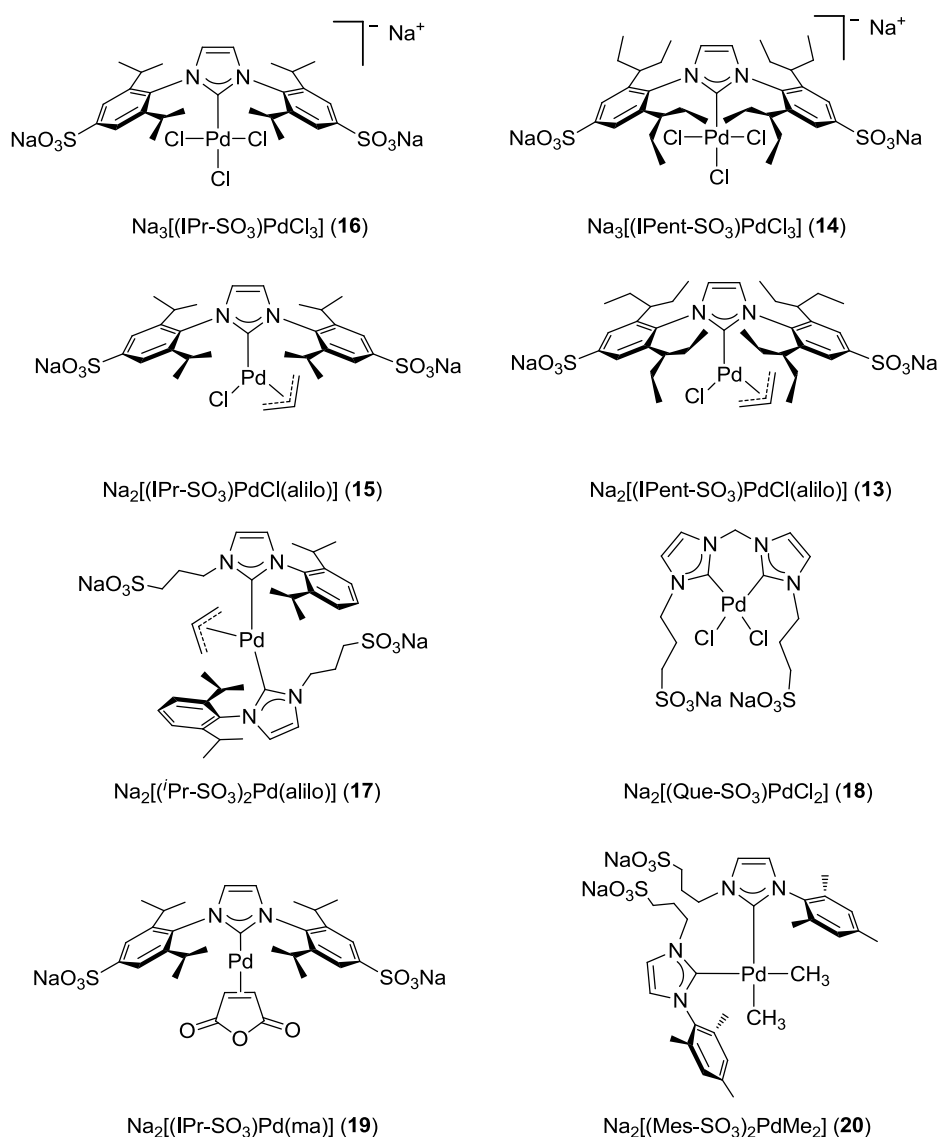
El espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN en  $\text{DMSO-}d_6$  de **14** contiene señales asociadas a los grupos 3-pentilo del ligando NHC, a 10,5 y 12,1 ppm para los  $\text{CH}_3$ , 24,6 y 27,4 ppm para los  $\text{CH}_2$  y la señal correspondiente al CH queda solapada con el disolvente. Los carbonos  $\text{C}^4$  y  $\text{C}^5$  del anillo imidazólico aparecen como una única señal a 126,3 ppm. Las cuatro resonancias correspondientes a los carbonos del anillo aromático se encuentran a 121,7, 135,7, 143,2 y a 147,6 ppm. La señal del carbono carbénico se encuentra a 141,4 ppm.

Los espectros de masas ESI-TOF de **14**, registrados en modo positivo, muestran picos con doble carga a  $m/z$  417,0761 correspondientes a la pérdida de tres iones sodio y un ion cloro  $[\text{M}-3\text{Na}-\text{Cl}]^{2+}$ .



### III.2.3. Comparación de precatalizadores para la reacción de Suzuki-Miyaura en medio acuoso.

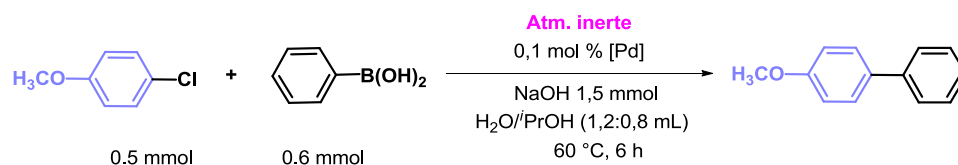
Con el fin de estudiar el alcance y la eficacia de los complejos **13** y **14**, se ha realizado un estudio comparativo de eficiencia entre distintos precatalizadores en la reacción de Suzuki-Miyaura en medio acuoso. Para ello, se han seleccionado precatalizadores de diferente naturaleza (figura III.6) como mono y biscarbenos de Pd(II) con ligandos de tipo cloruro, alilo y metilo, además de un monocarbeno de Pd(0) con ligando anhídrido maleico, todos ellos sintetizados en nuestro grupo de investigación.<sup>[18 y 19]</sup>



**Figura III.6.** Selección de precatalizadores para la reacción de Suzuki en medio acuoso.

En la tabla III.1 se recogen los resultados más relevantes, empleando como reacción referencia la reacción entre 4-cloroanisol y ácido fenilborónico bajo condiciones previamente optimizadas.<sup>[18]</sup>

**Tabla III.1.** Estudio de la capacidad catalítica de los complejos NHC-Pd sulfonados.<sup>a</sup>



Entrada	[Pd]	Conv.(%) <sup>b</sup>	Rto.(%) <sup>b</sup>
<b>1</b>	Na <sub>3</sub> [(IPr-SO <sub>3</sub> )PdCl <sub>3</sub> ] ( <b>16</b> )	90	83
<b>2</b>	Na <sub>3</sub> [(IPent-SO <sub>3</sub> )PdCl <sub>3</sub> ] ( <b>14</b> )	83	79
<b>3</b>	Na <sub>2</sub> [(IPr-SO <sub>3</sub> )PdCl(alilo)] ( <b>15</b> )	78 (94) <sup>c</sup>	48 (78) <sup>c</sup>
<b>4</b>	Na <sub>2</sub> [(IPent-SO <sub>3</sub> )PdCl(alilo)] ( <b>13</b> )	74 (96) <sup>c</sup>	50 (74) <sup>c</sup>
<b>5</b>	Na <sub>2</sub> [(IPr-SO <sub>3</sub> )Pd(ma)] ( <b>19</b> )	46	31
<b>6</b>	Na <sub>2</sub> [(IPr-SO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Pd(alilo)] ( <b>17</b> )	0	0
<b>7</b>	Na <sub>2</sub> [(Mes-SO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdMe <sub>2</sub> ] ( <b>20</b> )	0	0
<b>8</b>	Na <sub>2</sub> [(Que-SO <sub>3</sub> )PdCl <sub>2</sub> ] ( <b>18</b> )	0	0

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 0,6 mmol de Ph-B(OH)<sub>2</sub>, 0,5 mmol de 4-cloroanisol, 0,1 mol% de [Pd], NaOH (1,5 mmol) fueron agitados durante 6 h a 60 °C en 2 mL de agua:isopropanol (1,2:0,8). <sup>b</sup>Resultados obtenidos por CG-MS usando como patrón hexadecano. <sup>c</sup>0,5 mol% de [Pd].

En primer lugar, es destacable que todos los compuestos monocarbena de paladio(II) muestran buenas eficiencias obteniéndose conversiones y rendimientos ligeramente superiores con los complejos del ligando IPr-SO<sub>3</sub> (entradas 1 y 3) que con los de ligando IPent-SO<sub>3</sub> (entradas 2 y 4). Este comportamiento es distinto del observado con complejos similares y ligandos no sulfonados en reacciones de Suzuki-Miyaura en medios orgánicos, en los que el ligando IPent mejora los rendimientos en muchos casos.<sup>[11]</sup> Probablemente, la polaridad del disolvente afecte a la “flexibilidad” conformacional de las cadenas alquílicas con un volumen estérico importante en posición *orto* de los grupos arilo, no produciendo en agua los efectos beneficiosos sobre el rendimiento, que sí se observan en disolventes orgánicos (entradas 2 y 4).

Si comparamos la eficacia de los catalizadores monocarbena con ligandos IPrSO<sub>3</sub>, cabe destacar que el que posee el grupo alilo (entrada 3)

presenta una menor conversión respecto al que contiene sólo cloruros (entrada 1).

El complejo monocarbeneo de Pd(0) **19** dio una conversión del 46% que es notablemente inferior a las obtenidas con los complejos monocarbeneo de Pd(II). Aunque el uso de complejos de Pd(0) evita la necesidad de una etapa previa de reducción para generar las especies activas de Pd(0), se ha descrito que a menudo esto no es una ventaja ya que la descoordinación de las olefinas usadas para estabilizar los complejos de Pd(0) puede ser lenta.<sup>[23]</sup> Hay que notar además que en esta reacción se observó la deposición abundante de paladio negro.

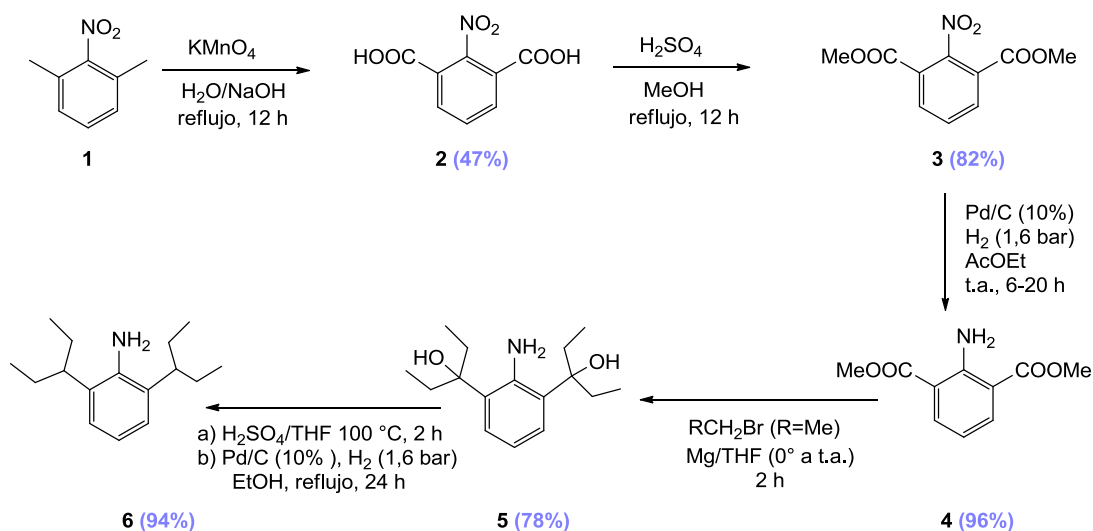
Los complejos de tipo bis-carbeneo **17**, **18** y **20** son totalmente inactivos en las mismas condiciones de reacción (entradas 6-8). Este hecho es coherente con los resultados publicados en la bibliografía, que muestran que las especies activas para la adición de cloroarenos son especies monoligadas.<sup>[24]</sup> La falta de reactividad de **20** (entrada 7) es, sin embargo, menos evidente ya que recientemente nuestro grupo de investigación ha demostrado que este complejo evoluciona en agua con hidrólisis selectiva de uno de los enlaces Pd-Me y eliminación reductora del otro metilo y uno de los ligandos NHC en forma de sal de metilimidazolio.<sup>[19]</sup> Sin embargo, este proceso ocurre en horas a temperaturas de más de 80 °C, en contraste con los 60 °C a los que se ensayaron las reacciones de la tabla III.1.

En base a estos resultados, se eligió el complejo Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (**16**) para llevar a cabo los estudios que se describirán en capítulos posteriores.

### III.3 Conclusiones.

- ✓ Se ha optimizado el protocolo de preparación del primer ligando hidrosoluble altamente impedido estéricamente de tipo IPent-SO<sub>3</sub>.
- ✓ Se ha puesto a punto la síntesis del nuevo complejo hidrosoluble Na<sub>2</sub>[(IPent-SO<sub>3</sub>)PdCl(alilo)] (**13**), el cual ha servido como producto de partida para sintetizar el complejo Na<sub>3</sub>[(IPent-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (**14**). Los complejos preparados son solubles en agua y en disolventes polares como el DMSO o alcoholes.
- ✓ El enlace Pd-NHC en los complejos IPentSO<sub>3</sub>-Pd(II) es relativamente estable frente la hidrólisis, a t.a y durante períodos de días se mantiene inalterado, aunque a 80 °C se observa descomposición a Pd negro al cabo de aproximadamente un día.
- ✓ Los complejos **13** y **14** presentan una actividad notable en las reacciones de Suzuki-Miyaura llevadas a cabo en medio acuoso, siendo **14** más activo, aunque no superan los resultados obtenidos con los complejos IPr-SO<sub>3</sub> de estructura referible.

## III.4. Parte experimental.

III.4.1. Síntesis de 2,6-bis(3-pentil)anilina (**6**).<sup>[12]</sup>

Para obtener la anilina (**6**) se siguió el método descrito por S. Nolan y col.<sup>[12]</sup> en el que se sintetizan como intermedios: ácido 2-nitroisoftálico (**2**), 2-nitroisoftalato de dimetilo (**3**), 2-aminoisoftalato de dimetilo (**4**) y 3,3'-(2-amino-1,3-fenileno)bis(pentan-3-ol) (**5**). La ruta sintética comienza a partir de una oxidación básica en caliente del 1,3-dimetil-2-nitrobenceno (**1**) para dar ácido 2-nitroisoftálico (**2**), seguidamente se realiza una esterificación de Fischer para preparar 2-nitroisoftalato de dimetilo (**3**). A continuación, se produce la hidrogenación catalítica del grupo nitro para dar el amino y por lo tanto el correspondiente intermedio (**4**). Después, generando un magnesiano *in situ* se alquila el diéster (**4**) para formar el diol (**5**). Finalmente, para conseguir 2,6-bis(3-pentil)anilina (**6**) debemos llevar a cabo, primero una deshidratación en condiciones ácidas del diol (**5**) para formar el dialqueno correspondiente y seguidamente hidrogenar a reflujo con  $\text{Pd/C}$  los dobles enlaces y obtener la anilina (**6**). Los datos de caracterización por  $^1\text{H}$  RMN de los intermedios **2-5** y de la anilina **6** se describen a continuación.

**Ácido 2-nitroisoftálico (2):**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,80 (t,  $^3J = 7,7$  Hz,  $\text{CH-Ar}$ , 1H), 8,18 (d,  $^3J = 7,7$  Hz,  $2 \times \text{CH-Ar}$ , 2H), 14,14 ( $s_{\text{ancho}}$ ,  $2 \times \text{COOH}$ ).

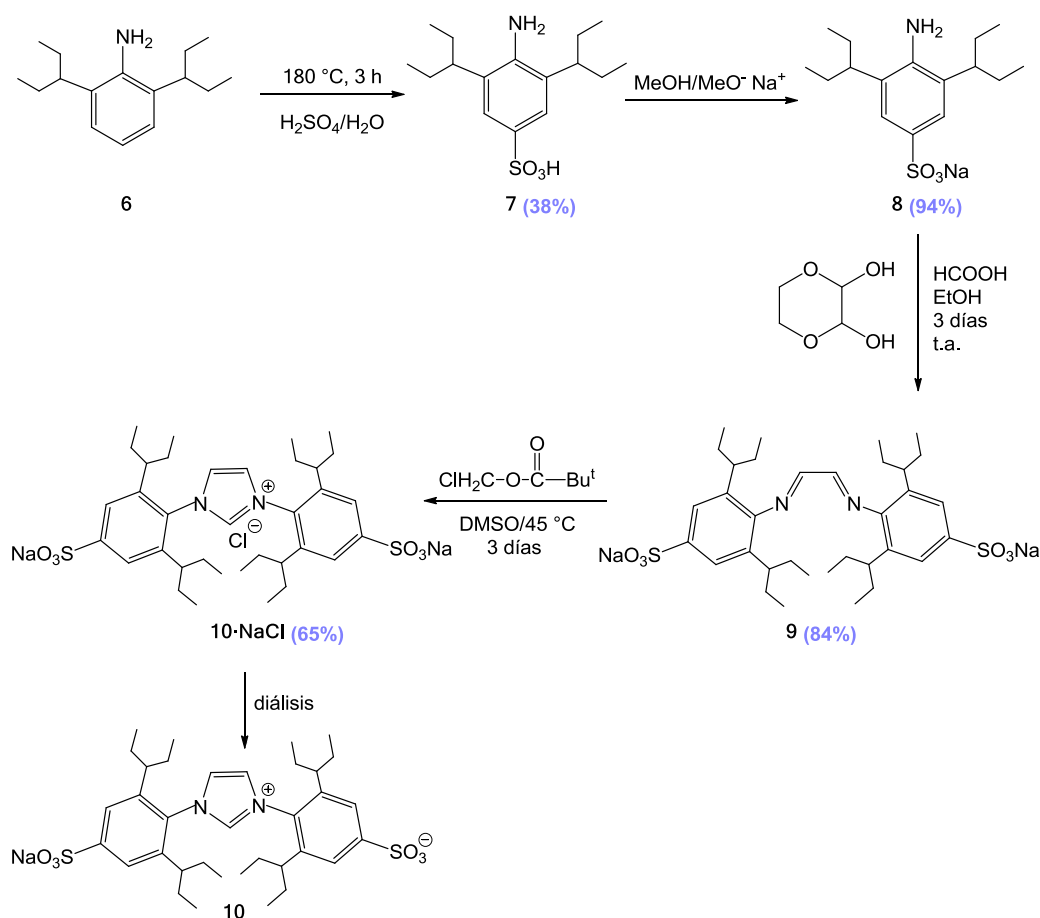
**2-Nitroisoftalato de dimetilo (3):**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,91 (s,  $2 \times \text{CH}_3$ , 6H), 7,64 (t,  $^3J = 7,8$  Hz,  $\text{CH-Ar}$ , 1H), 8,19 (d,  $^3J = 7,8$  Hz,  $2 \times \text{CH-Ar}$ , 2H).

**2-Aminoisofthalato de dimetilo (4):**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,85 (s,  $2 \times \text{CH}_3$ , 6H), 6,54 (t,  $^3J = 7,8$  Hz,  $\text{CH-Ar}$ , 1H), 8,07 (d,  $^3J = 7,8$  Hz,  $2 \times \text{CH-Ar}$ , 2H), 8,18 ( $s_{\text{ancho}}$ ,  $\text{NH}_2$ ).

**3,3'-(2-Amino-1,3-fenileno)bis(pentan-3-ol) (5):**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,83 (t,  $^3J = 7,4$  Hz,  $4 \times \text{CH}_3$ , 12H), 1,89-2,10 (m,  $4 \times \text{CH}_2$ , 8H), 4,05( $s_{\text{ancho}}$ , OH), 6,54 (t,  $^3J = 7,7$  Hz,  $\text{CH-Ar}$ , 1H), 6,89 (d,  $^3J = 7,9$  Hz,  $2 \times \text{CH-Ar}$ , 2H).

**2,6-Bis(3-pentil)anilina (6):**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,81 (t,  $^3J = 7,2$  Hz,  $4 \times \text{CH}_3$ , 12H), 1,52-1,73 (m,  $4 \times \text{CH}_2$ , 8H), 2,43-2,46 (m,  $2 \times \text{CH}$ , 2H), 3,68 ( $s_{\text{ancho}}$ ,  $\text{NH}_2$ ), 6,77 (t,  $^3J = 7,2$  Hz,  $\text{CH-Ar}$ , 1H), 6,87 (d,  $^3J = 7,8$  Hz,  $2 \times \text{CH-Ar}$ , 2H).

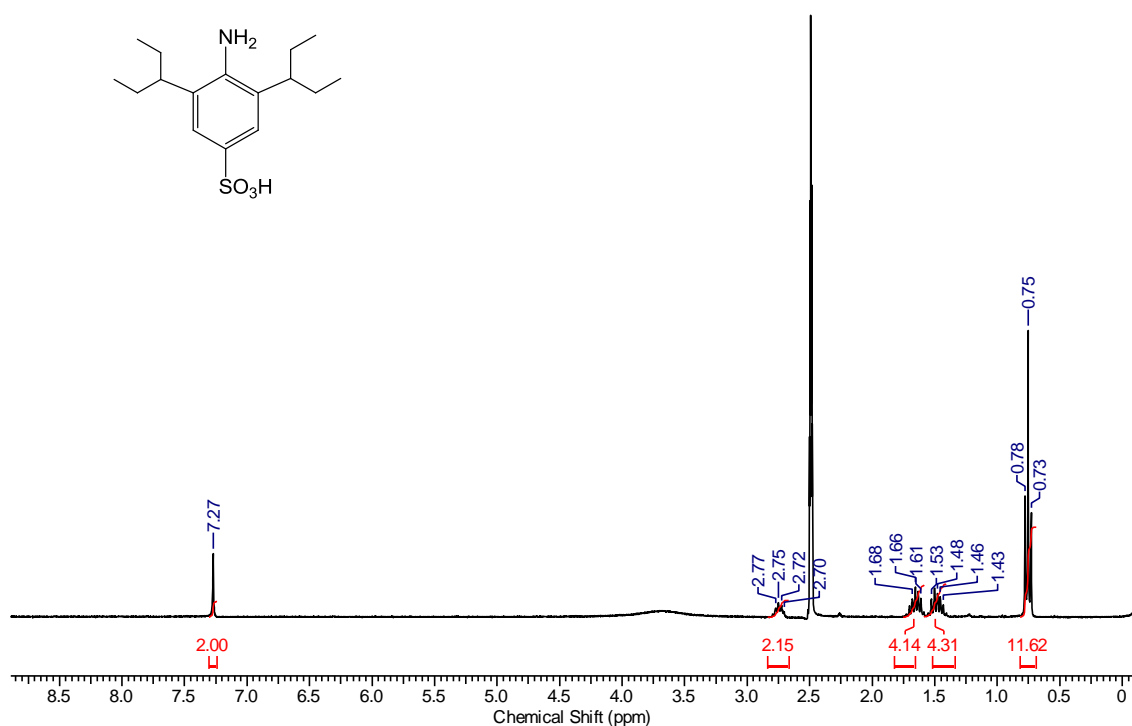
#### III.4.2. Síntesis de la sal sódica de 1,3-bis[(4-sulfonato-2,6-bis(3-pentil)fenil)imidazolio] (10).<sup>[20]</sup>



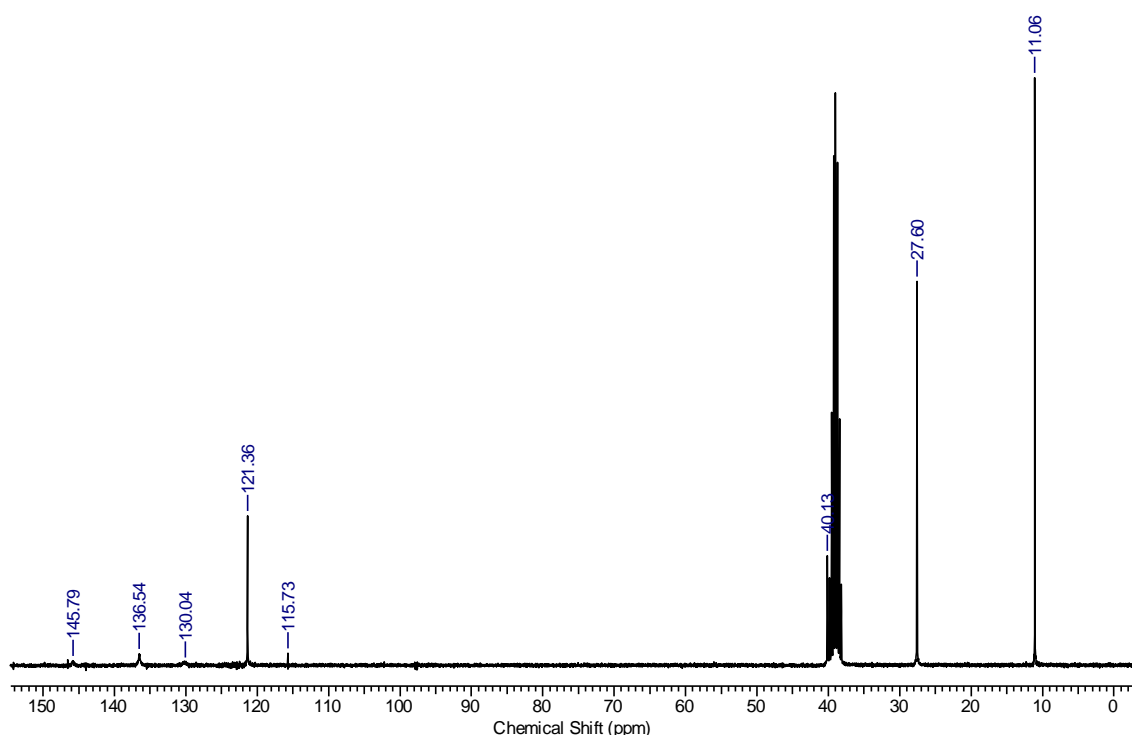
La sal de imidazolio **10** se preparó basándose en un proceso descrito por H. Plenio y col<sup>[20]</sup> para sintetizar el ligando  $\text{IPr-SO}_3$ .

**Ácido 2,6-bis(3-pentil)sulfanílico (7):** En un schlenk de 250 mL se añadió la anilina **6** (1,50 g, 6,43 mmol), ácido sulfúrico (0,40 mL, 6,43 mmol) y 1,75 mL de H<sub>2</sub>O. A continuación, se calentó a 180 °C durante 3 h manteniéndose a alto vacío. Transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar y sobre el crudo viscoso de color marrón se adicionaron unos 4-5 mL de H<sub>2</sub>O y la mezcla se dejó agitando a 50 °C durante 30 min para facilitar su completa disolución. A continuación, se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta pH =9-10 y extrajo con dietiléter (3 × 25 mL). La anilina **6** de partida que no haya reaccionado se puede recuperar de las fases etéreas tras tratarlas con MgSO<sub>4</sub>, filtrar el agente desecante, y llevar a sequedad. Finalmente, la fase acuosa se acidificó con HCl al 10% hasta pH= 2-3 en un baño de hielo, obteniéndose un sólido beige, que se separó por filtración y se lavó varias veces con agua y se secó hasta obtener el producto como un sólido blanco (760 mg, 38%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0,75 (t, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 4 × CH<sub>3</sub>, 12H), 1,43-1,53 (m, 2 × CH<sub>2</sub>, 4H), 1,61-1,70 (m, 2 × CH<sub>2</sub>, 4H), 2,70-2,77 (m, 2 × CH, 2H), 7,70 (s, Ar-H, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 11,1 (4 × CH<sub>3</sub>), 27,6 (4 × CH<sub>2</sub>), 40,1 (2 × CH), 115,7 (C-Ar), 121,4 (2 × CH-Ar), 130,0 (C-Ar), 136,5 (C-Ar), 145,8 (C-Ar).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) de **7**.



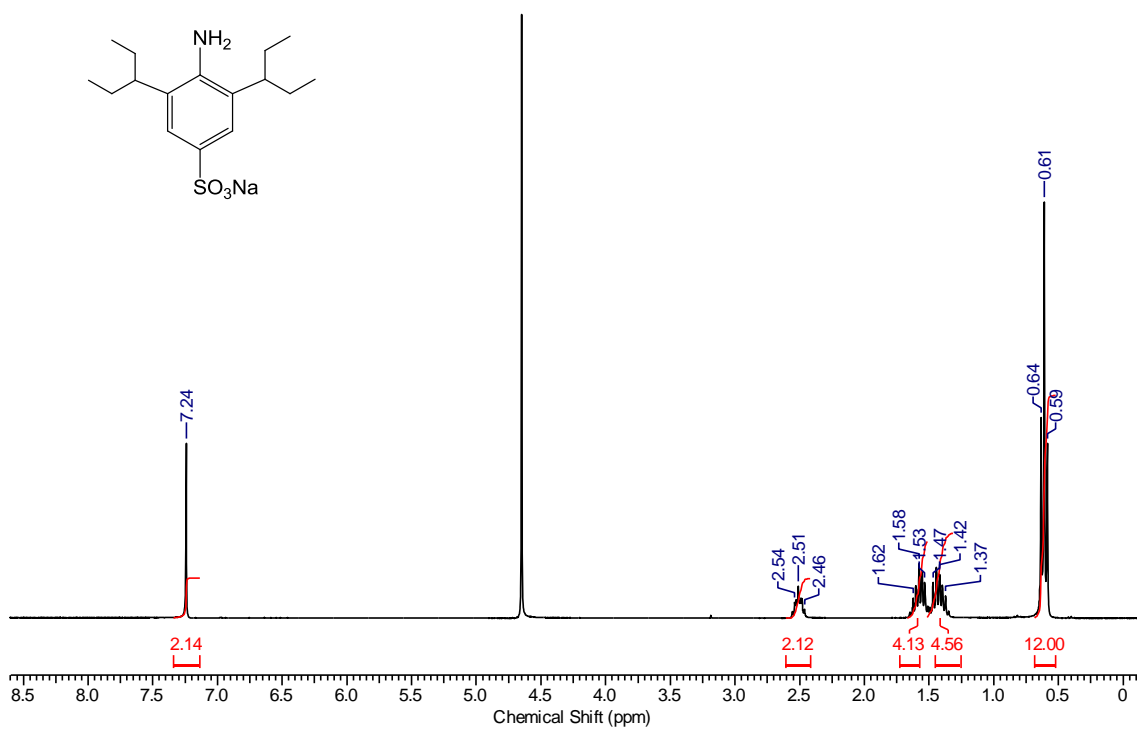
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz) de **7**.



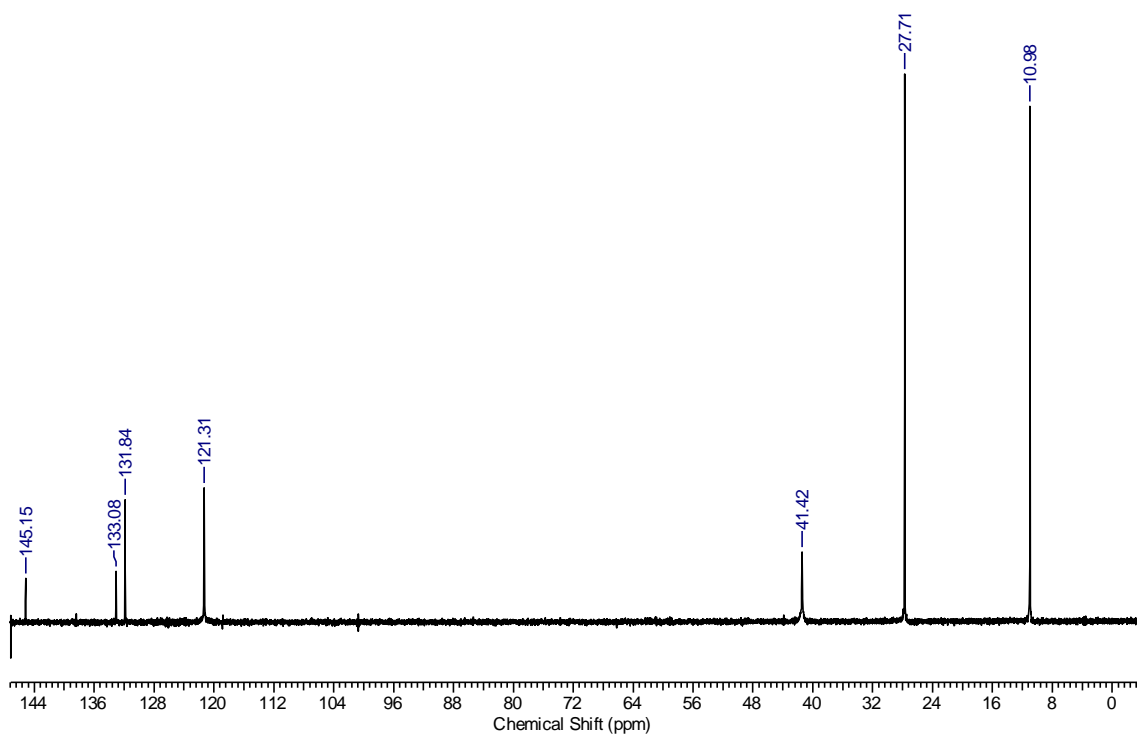
**4-Sodiosulfonato-2,6-bis(3-pentil)anilina (8):** En un schlenk de 100 mL conectado a un borboteador, se disolvió bajo atmósfera inerte sodio metálico (73 mg, 3,2 mmol) en 10 mL de MeOH. Una vez fría, la disolución se transfirió a un schlenk de 100 mL que contenía ácido sulfanílico **7** (1,0 g, 3,2 mmol). La reacción se mantuvo con agitación vigorosa a t.a. durante 2-3 h. Transcurrido el tiempo de reacción la disolución anaranjada se llevó a completa sequedad obteniendo un sólido beige claro (1,01 g, 94%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  0,61 (t,  $^3J = 7,5$  Hz,  $4 \times \text{CH}_3$ , 12H), 1,36-1,47 (m,  $2 \times \text{CH}_2$ , 4H), 1,50-1,63 (m,  $2 \times \text{CH}_2$ , 4H), 2,46-2,55 (m,  $2 \times \text{CH}$ , 2H), 7,24 (s, Ar-H, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  11,0 ( $4 \times \text{CH}_3$ ), 27,7 ( $4 \times \text{CH}_2$ ), 41,4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 121,3 ( $2 \times \text{C-Ar}$ ), 131,8 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 133,1 (C-Ar), 145,2 (C-Ar).



<sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) de **8**.



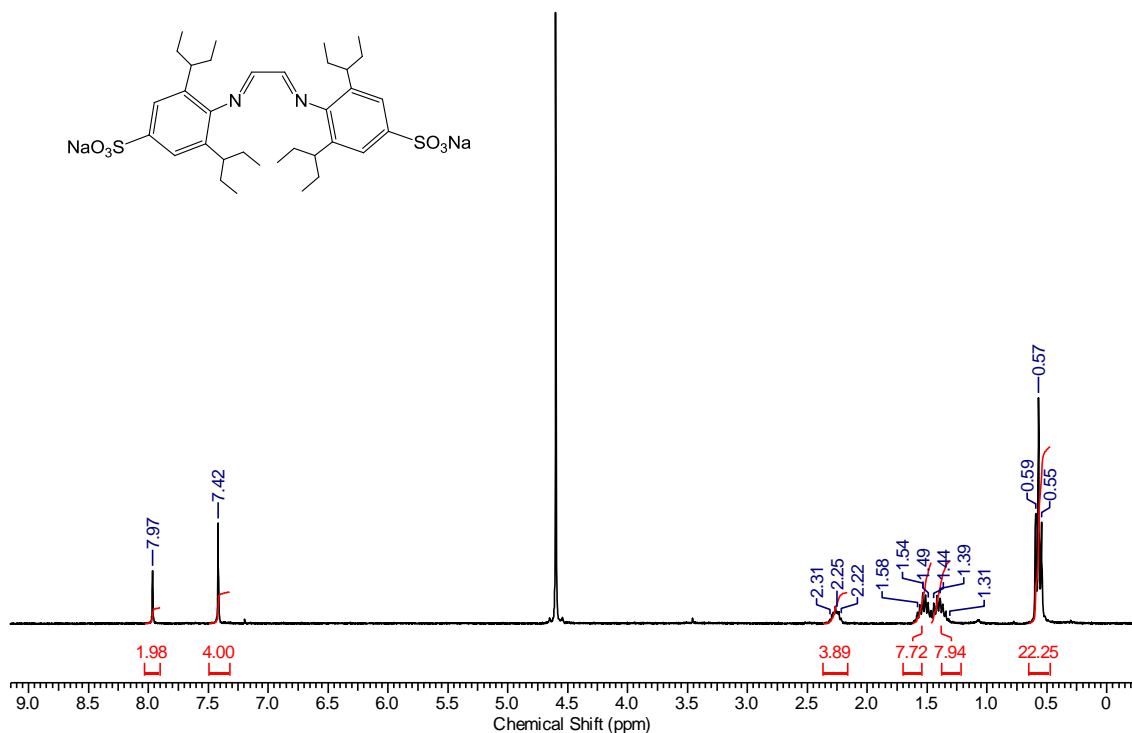
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) de **8**.



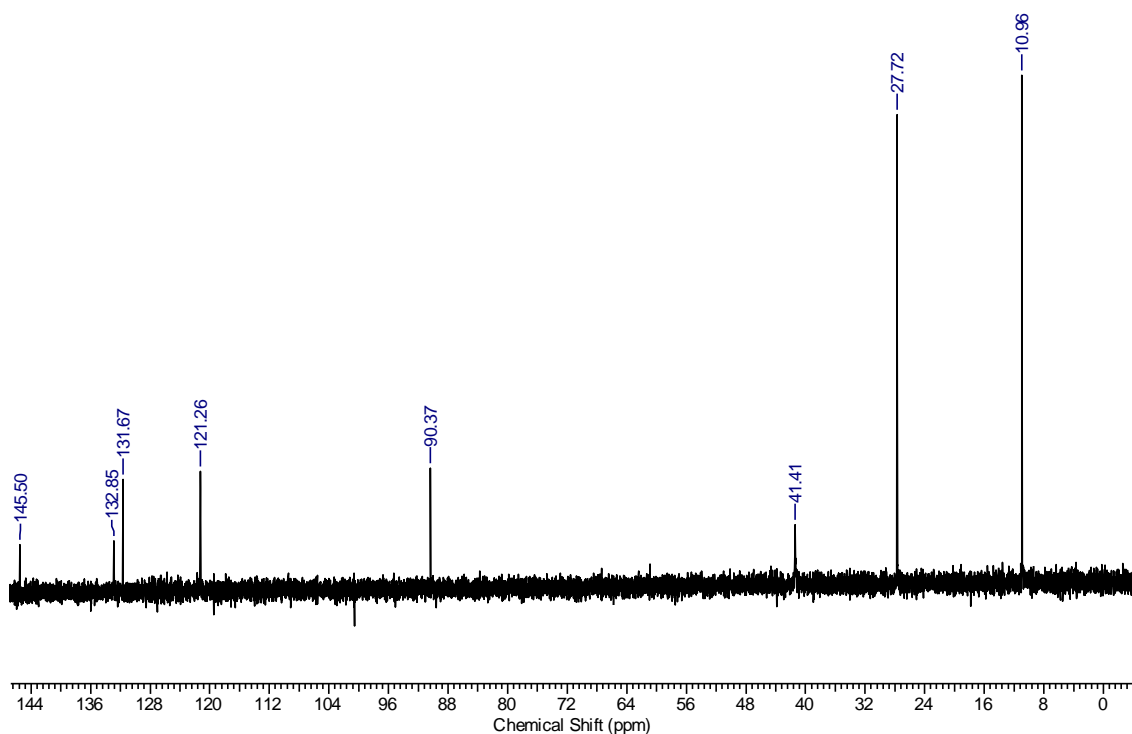
**N,N'-(1,2-diilidenoetano)-bis[2,6-bis(3-pentil)-4-(sulfonato de sodio)]anilina**

**(9):** En un schlenk de 100 mL, se mezcló la anilina sulfonada **8** (1,55 g, 4,60 mmol), *trans*-2,3-dihidroxi-1,4-dioxano (0,28 g, 2,30 mmol) y 5-8 gotas de ácido fórmico en 15 mL de EtOH seco. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 días, observándose la progresiva precipitación del producto de reacción como un sólido de color amarillo intenso. Transcurrido el tiempo de reacción, se enfrió la suspensión con hielo y se filtró con cánula provista de celite. Se llevó a completa sequedad obteniendo el sólido amarillo correspondiente al producto puro (1,35 g, 84%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  0,57 (t,  $^3J = 7,2$  Hz,  $4 \times \text{CH}_3$ , 12H), 1,31-1,44 (m,  $2 \times \text{CH}_2$ , 4H), 1,50-1,58 (m,  $2 \times \text{CH}_2$ , 4H), 2,22-2,31 (m,  $4 \times \text{CH}$ , 4H), 7,42 (s, Ar-H, 4H), 7,97 (s, H-diimina, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  11,0 ( $4 \times \text{CH}_3$ ), 27,7 ( $4 \times \text{CH}_2$ ), 41,4 ( $4 \times \text{CH}$ ), 90,4 ( $2 \times \text{CH}$ -diimina), 121,3 ( $2 \times \text{C-Ar}$ ), 131,7 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 132,9 (C-Ar), 145,5 (C-Ar).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) de **9**.



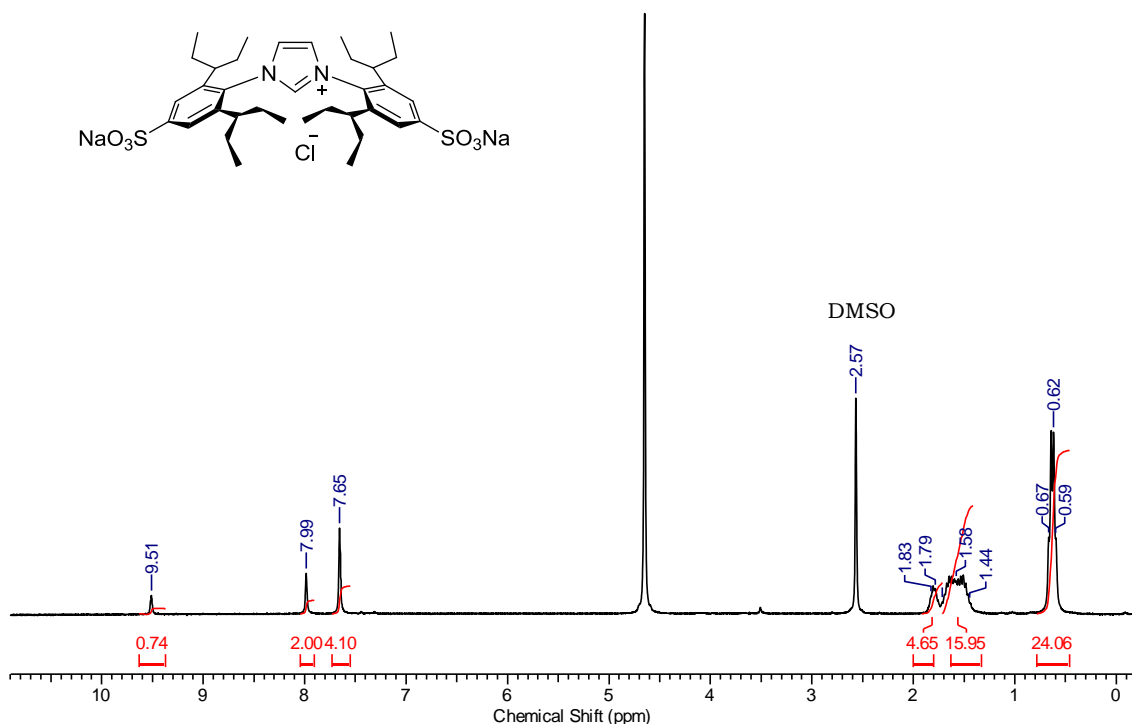
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) de **9**.



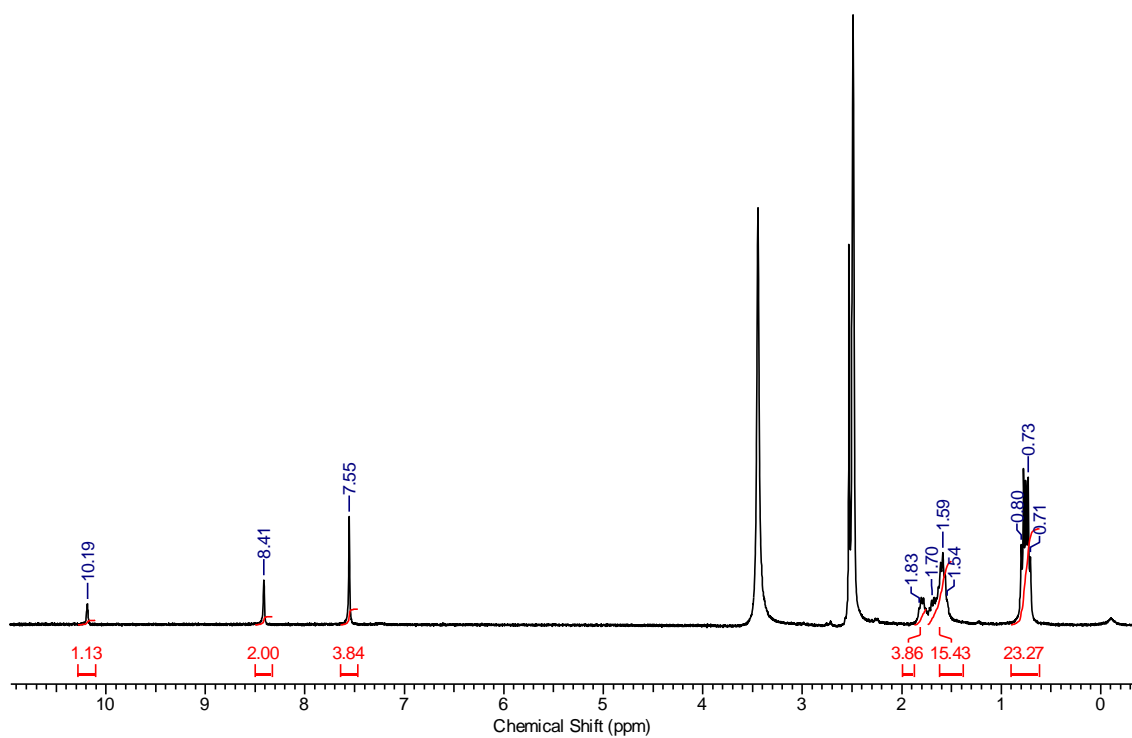
**Sal sódica de 1,3-bis(4-sulfonato-2,6-diisopentilfenil)imidazolio (10).** En un schlenk de 100 mL se introdujo la diimina **9** (344 mg, 0,50 mmol), DMSO seco (10 mL) y pivalato de clorometilo (0,10 mL, 0,70 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante tres días a 45 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se concentró la mezcla hasta aproximadamente la mitad del volumen inicial y se separa el sólido aceitoso formado por decantación. Las aguas madres se pueden conservar para recuperar una mayor cantidad de producto. El producto se recrystalizó disolviéndolo en la mínima agua posible a 50 °C, y dejando enfriar precipitó un sólido cristalino que se filtró y se secó, obteniendo un sólido beige (220 mg, 65%) correspondiente a la sal disódica. Para obtener la sal monosódica libre de cloruro y además eliminar moléculas de DMSO, se dializa durante 4 h en un sistema Float-A-Lyzer G2 provisto de una membrana (MWCO 0,1-0,5 kD de 5mL) que contiene 3 mL de una disolución en agua de 50 mg de la sal de imidazolio.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  0,67-0,59 (m,  $8 \times \text{CH}_3$ , 24H), 1,44-1,72 (m,  $8 \times \text{CH}_2$ , 16H), 1,75-1,85 (m,  $4 \times \text{CH}$ , 4H), 7,65 (s,  $2 \times \text{Ar-H}$ , 4H), 7,99 (s,  $2 \times \text{H}^{4,5}$ , 2H), 9,51 (s,  $\text{H}^2$ , 1H).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0,71-0,80 (m,  $8 \times \text{CH}_3$ , 24H), 1,54-1,73 (m,  $8 \times \text{CH}_2$ , 16H), 1,75-1,83 (m,  $4 \times \text{CH}$ , 4H), 7,55 (s,  $2 \times \text{Ar-H}$ , 4H), 8,41 (s,  $2 \times \text{H}^{4,5}$ , 2H), 10,19 (s,  $\text{H}^2$ , 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  11,9, 11,4 ( $\text{CH}_3$ ), 28,0, 26,6 ( $\text{CH}_2$ ), 42,6 ( $\text{CH}$ ), 121,4 ( $\text{CH-Ar}$ ) 126,3 ( $\text{CH-diimina}$ ), 131,9 ( $\text{C-Ar}$ ), 138,6 ( $\text{C-Ar}$ ), 141,4 ( $\text{C}^2$ ), 150,7 ( $\text{C-Ar}$ ). Anal. obtenido para  $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}_2$ : C, 58,11; H, 7,73; N, 3,87; S, 8,86. Calculado para  $\mathbf{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C, 58,47; H, 7,71; N, 3,90; S, 8,92. EM ESI-TOF (ion negativo, MeOH),  $\text{H}_2\text{O}$   $m/z$   $[\text{M-Na}]^-$  659,3192 (calc. 659,3185).

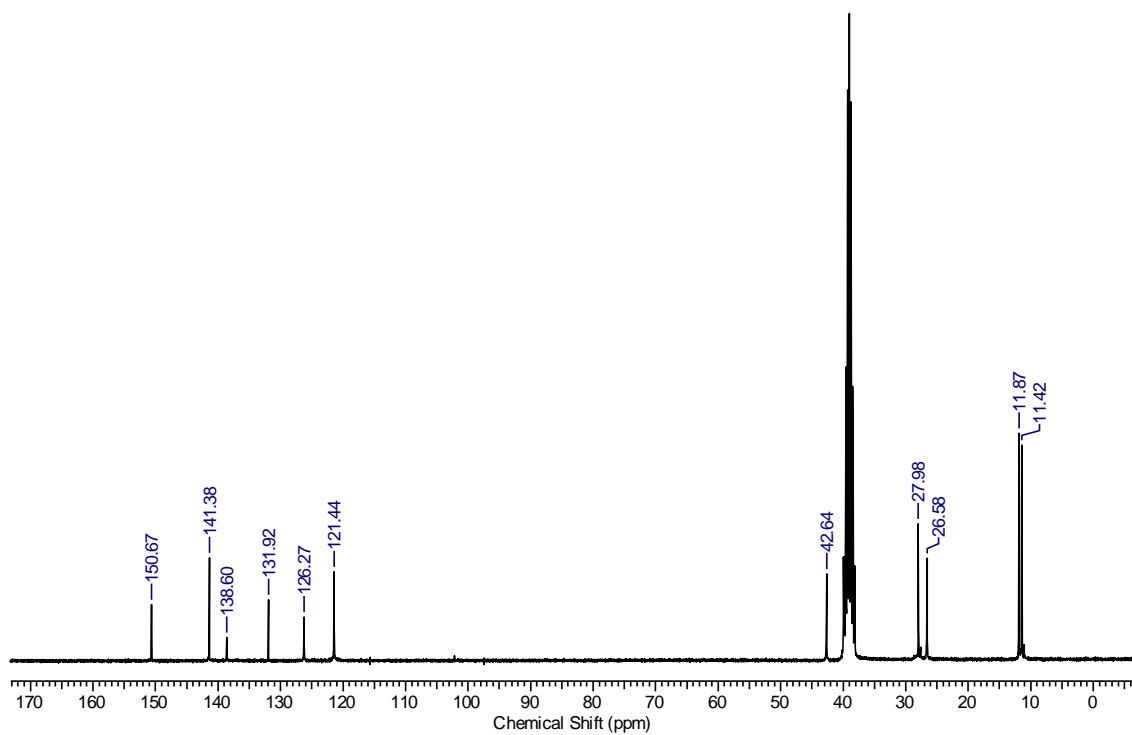
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) de  $\mathbf{10} \cdot \text{NaCl}$ .

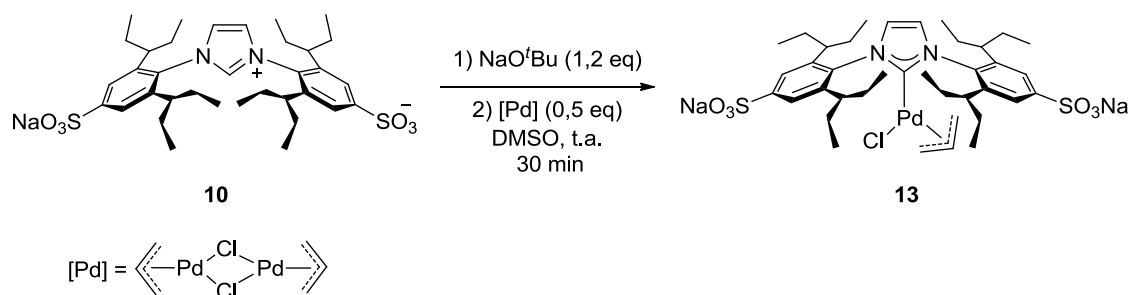


<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) de **10·NaCl**.



<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) de **10·NaCl**.

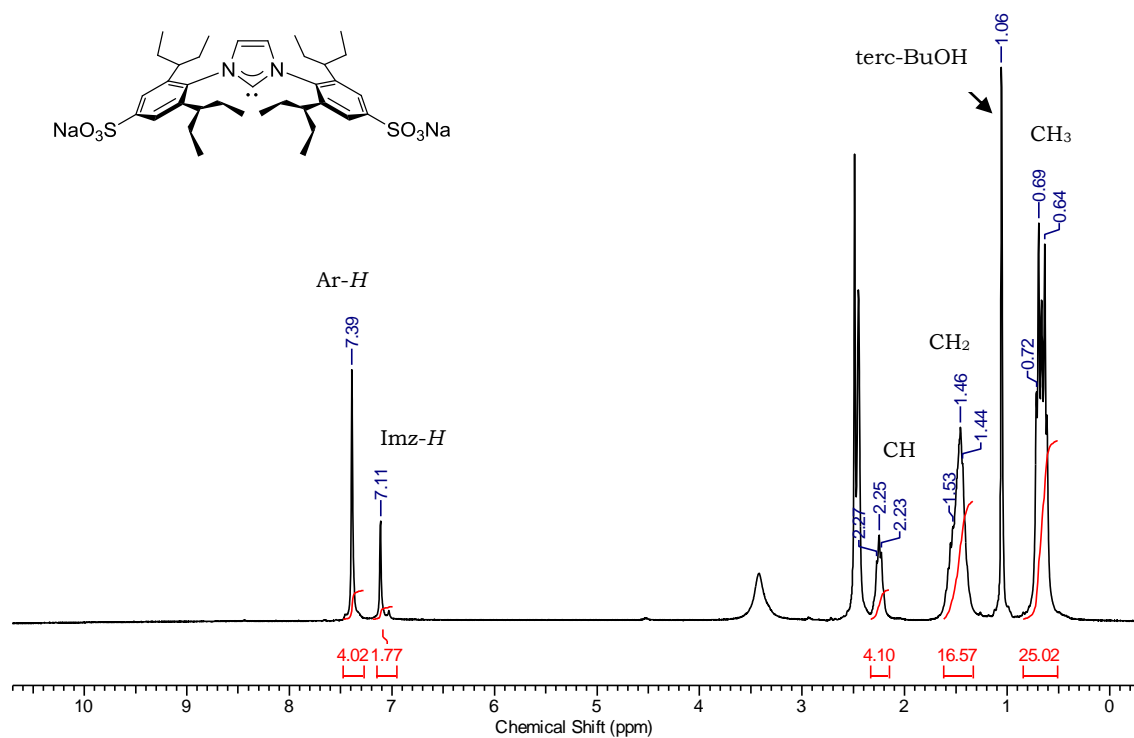


III.4.3. Síntesis de los complejos IPent-SO<sub>3</sub> de paladio.Preparación de Na<sub>2</sub>[(IPent-SO<sub>3</sub>)PdCl(alilo)] (13).

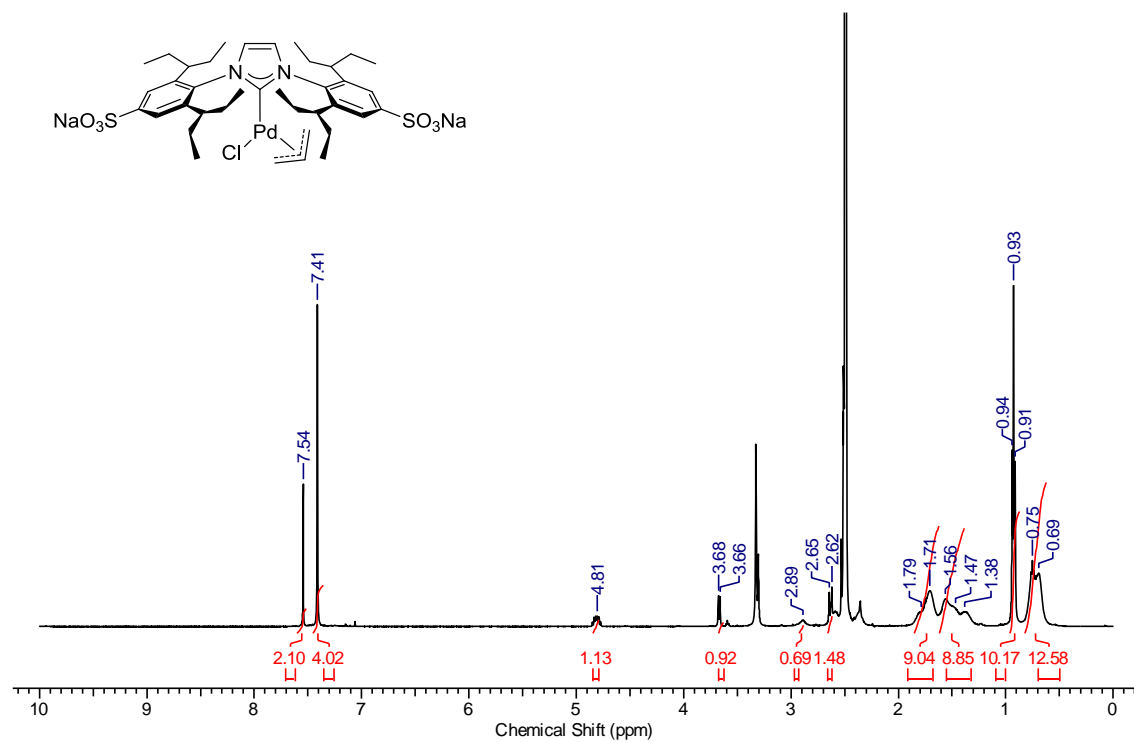
En un schlenk de 50 mL se adicionó la sal de imidazolio **10** (400 mg, 0,59 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (68 mg, 0,71 mmol) y a continuación, 8 mL de DMSO seco. La mezcla se agitó vigorosamente a t.a. durante unos 20-30 min, comprobando mediante <sup>1</sup>H RMN la formación completa del carbeno libre. Seguidamente, se adicionó [(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (107 mg, 0,29 mmol) preparado por el procedimiento descrito en la bibliografía<sup>[21]</sup> y se mantuvo la agitación a t.a. durante otros 30 min. Una vez que se completó la reacción, se filtró a través de cánula provista con filtro de celite para eliminar las trazas de paladio negro precipitado. El filtrado se evaporó para eliminar el *tert*-butanol generado en el proceso y se precipitó el complejo con THF seco. El sólido resultante grisáceo se lavó con THF seco, se filtró y se llevó a completa sequedad obteniendo un sólido beige (400 mg, 77%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,69-0,75 (t<sub>ancho</sub>, CH<sub>3</sub>, 12H), 0,93 (t, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>, 12H), 1,35-1,56 (m<sub>ancho</sub>, CH<sub>2</sub>, 8H), 1,40 (m<sub>ancho</sub> solapado, alilo-*anti*-CHH, 1H), 1,70-1,79 (m<sub>ancho</sub>, CH<sub>2</sub>, 16H), 2,50 (ancha solapada, -CH, 4H), 2,64 (d, <sup>3</sup>J = 13,4 Hz, alilo-*anti*-CHH, 1H), 2,89-2,90 (m<sub>ancho</sub>, alilo-*syn*-CHH, 1H), 3,67 (d, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, alilo-*syn*-CHH, 1H), 4,79-4,82 (m<sub>ancho</sub>, alilo-CH, 1H), 7,41 (s, Ar-H, 4H), 7,54 (s, Imz-H, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (ancha, 3Pent-CH<sub>3</sub>), 26,5 (ancha, 3-Pent-CH<sub>2</sub>), 40,2 (solapada, 3-Pent-CH), 48,1 (alilo-CH<sub>2</sub>), 71,0 (alilo-CH<sub>2</sub>), 113,1 (alilo-CH), 121,1 (ancha, Imz- C<sup>4,5</sup>), 124,7 (ancha, Ar-C<sup>3,5</sup>), 136,6 (Ar-C<sup>1</sup>), 142,7 (ancha, Ar-C<sup>2,6</sup>), 147,6 (Ar-C<sup>3</sup>), 180,6 (Imz-C<sup>2</sup>). ESI-MS (ion negativo, MeOH) *m/z*: 805,2530 [M-2Na-Cl]<sup>-</sup> (calcd. 805,2536) 100%, ESI-MS (ion positivo, MeOH + NaI) *m/z*: 852,2476 [M-Cl]<sup>+</sup> (calcd. 852,2503) 100%.

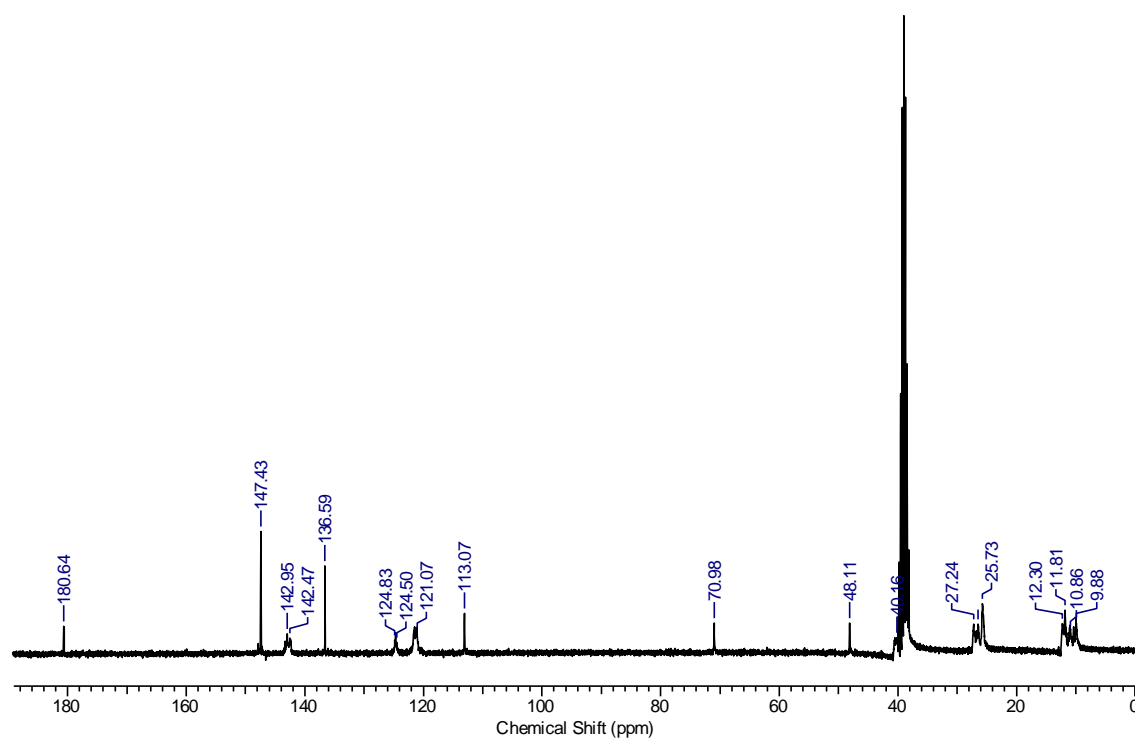
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300Mz) Carbeno libre generado *in situ* en el medio de reacción.



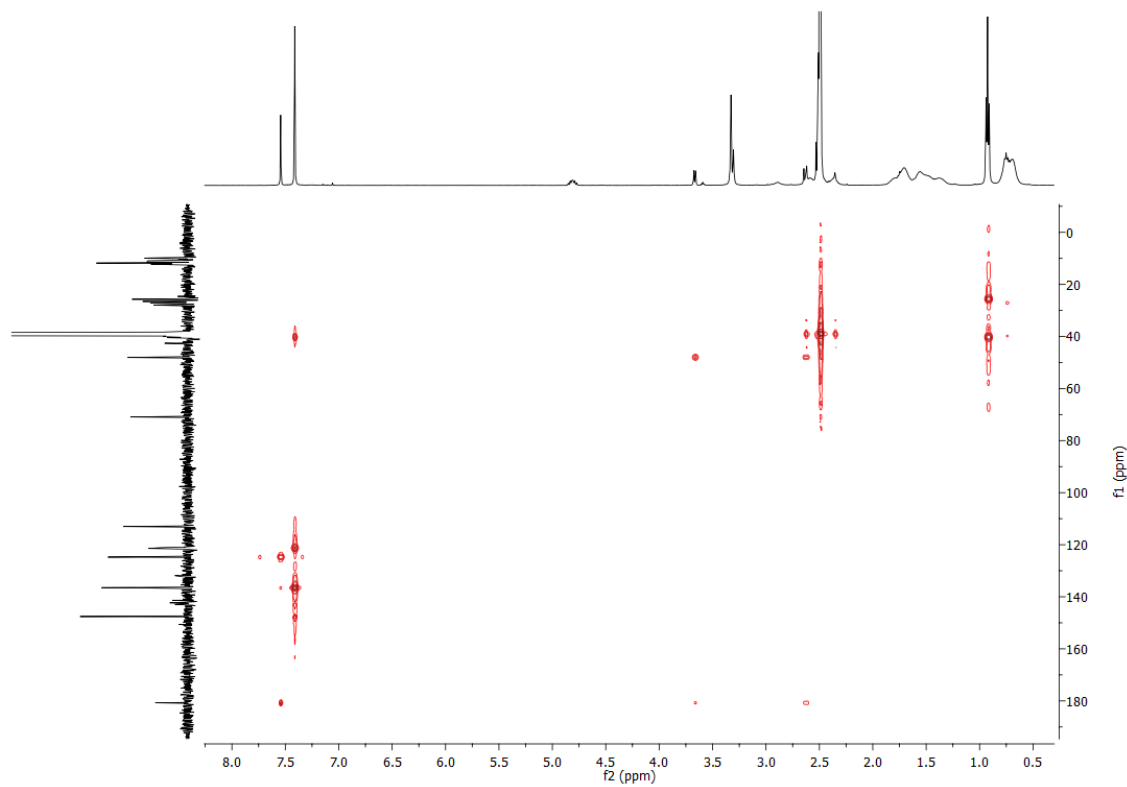
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) del complejo **13**.



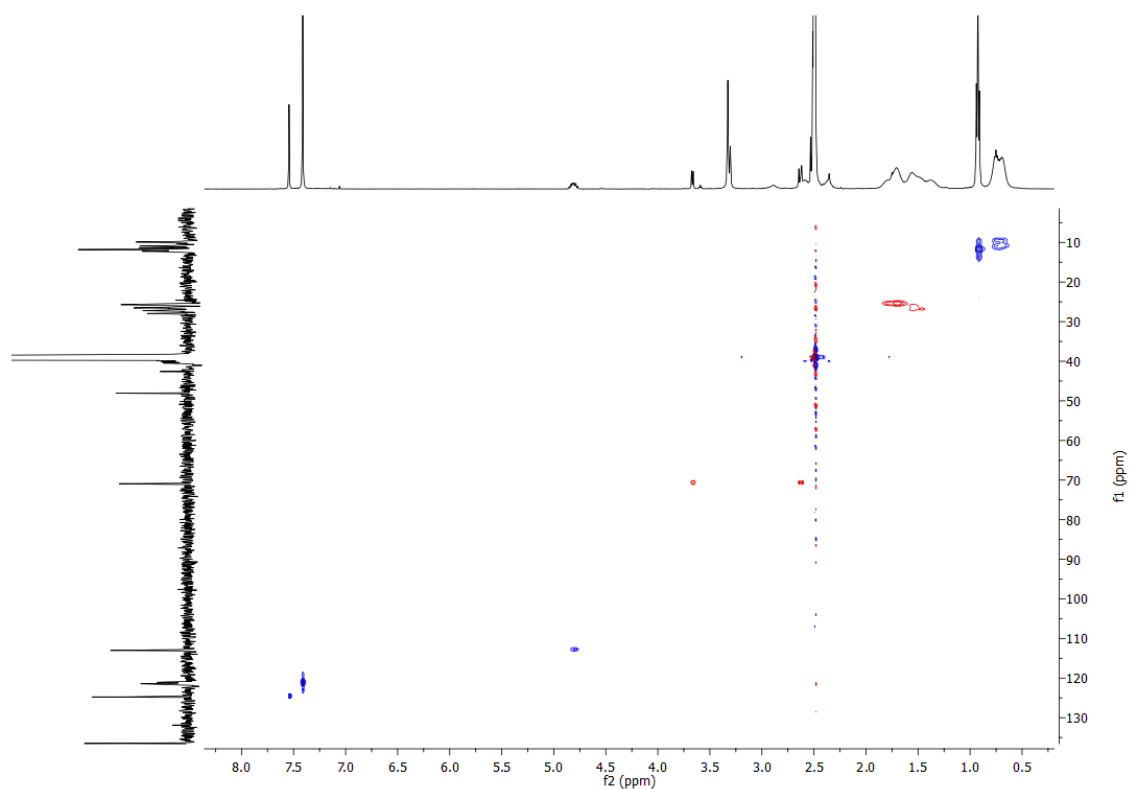
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75MHz) del complejo **13**.



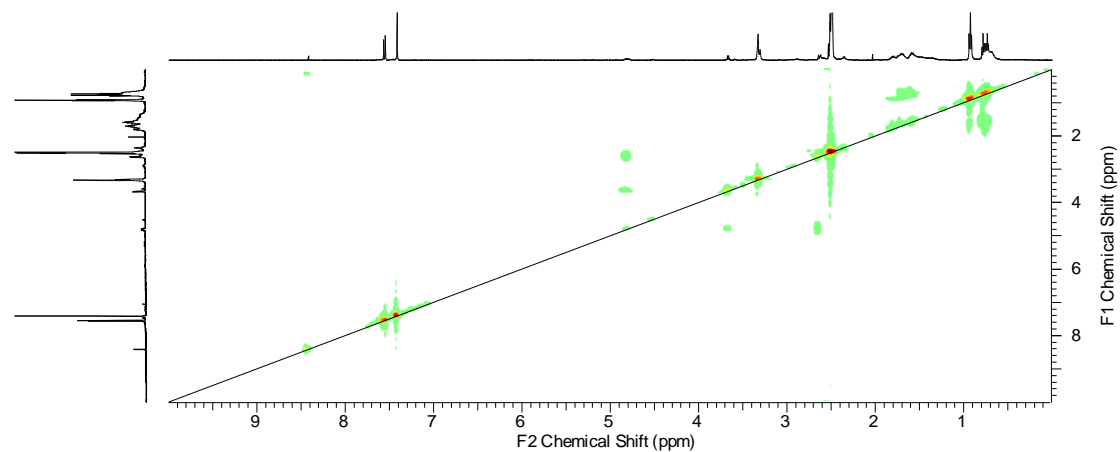
$^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC y gHSQC ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del complejo **13**.



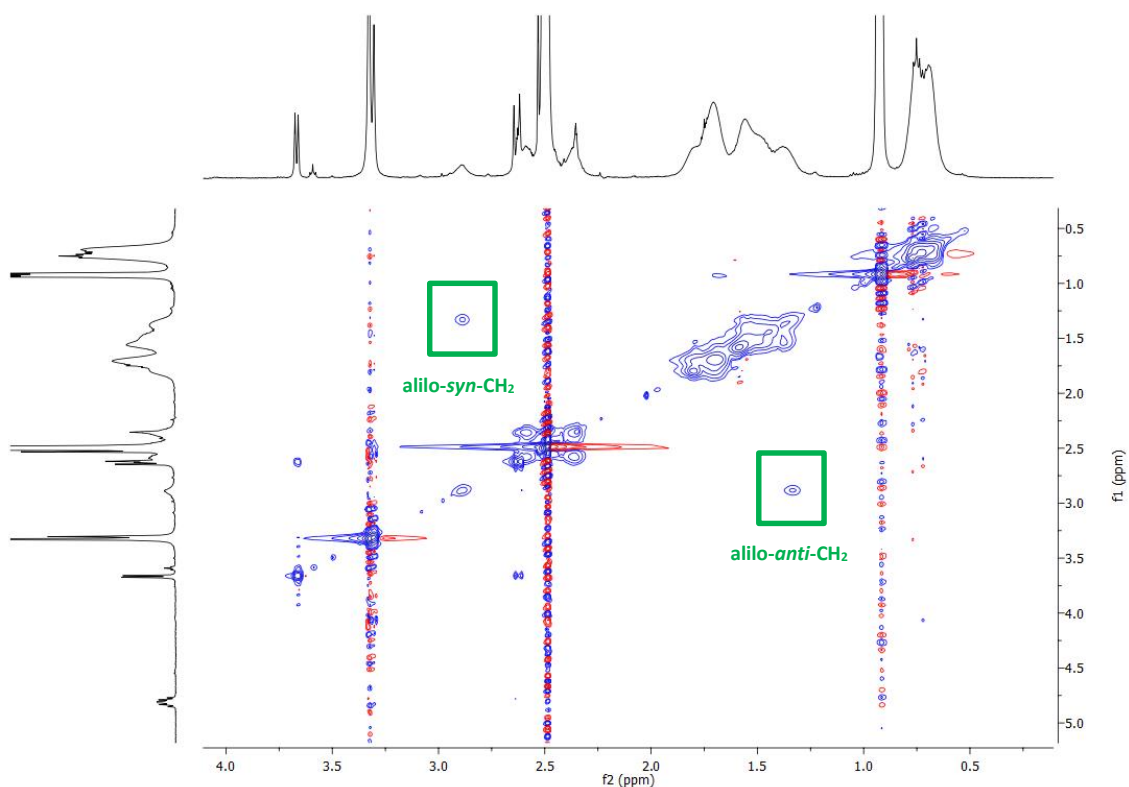




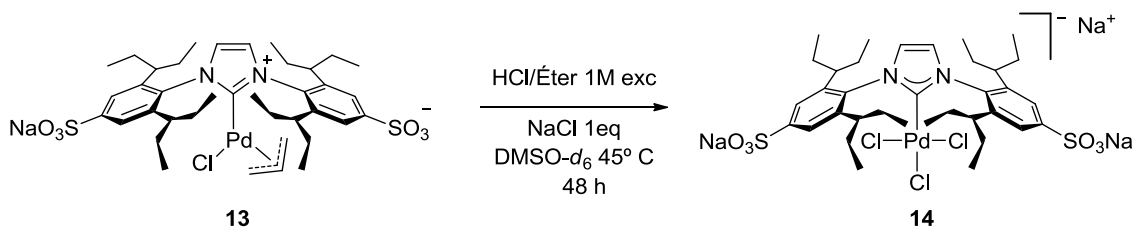
COSY (DMSO-*d*<sub>6</sub>) del complejo **13**.



NOESY (DMSO- $d_6$ ) del complejo **13**.



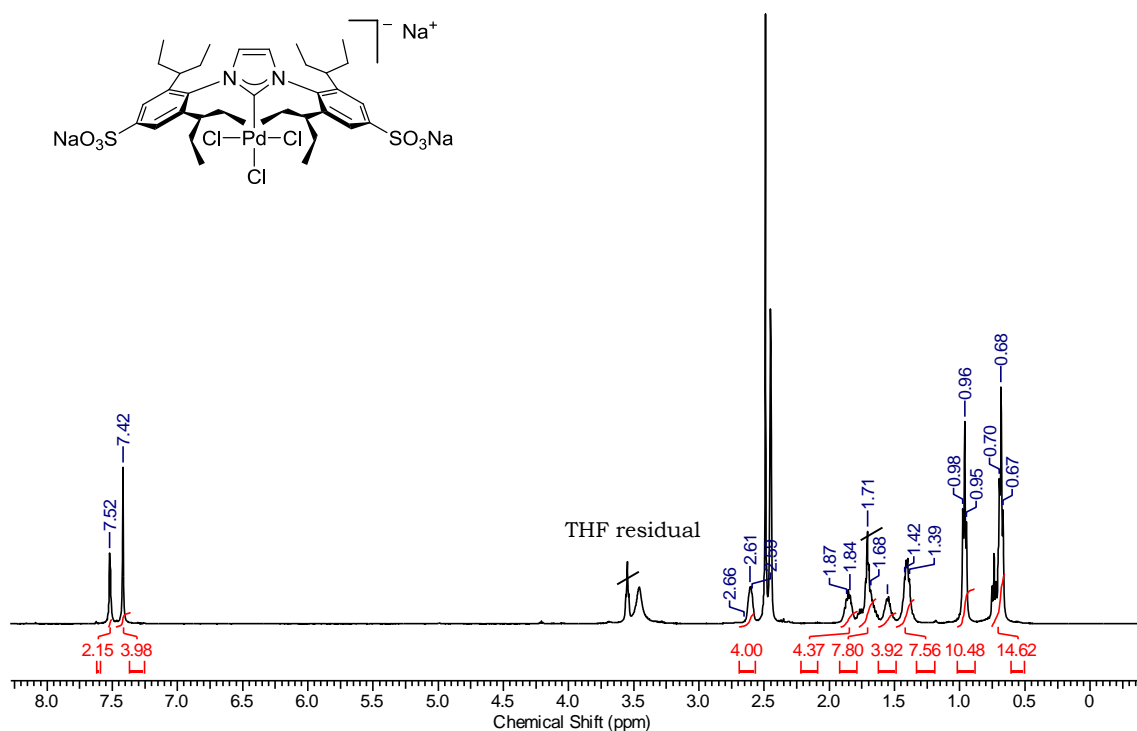
#### Preparación de $\text{Na}_3[(\text{IPent-SO}_3)\text{PdCl}_3]$ (**14**).



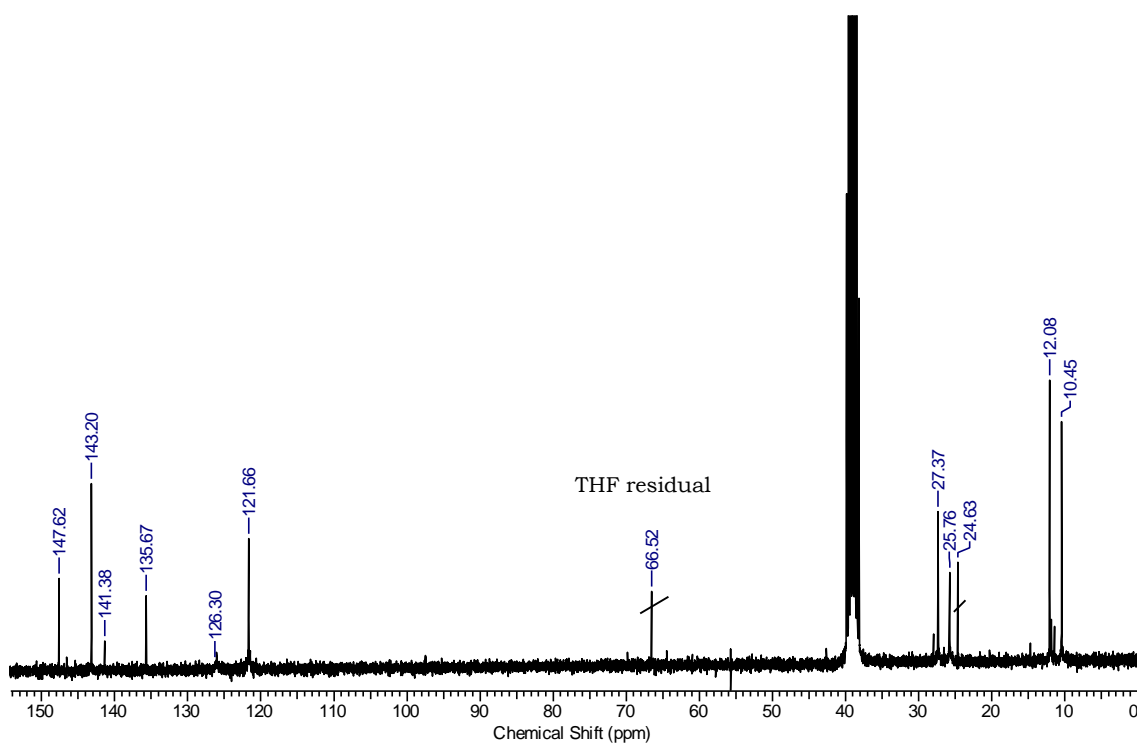
En un schlenk de 50 mL se adicionó el complejo  $\text{Na}_2[(\text{IPentSO}_3)\text{PdCl}(\text{alilo})]$  **13** (330 mg, 0,372 mmol), HCl (0,75 mL, 0,74 mmol) y NaCl (22 mg, 0,37 mg). A continuación, se añadieron 10 mL de DMSO seco y se agitó vigorosamente a 45 °C durante 48 h. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo se filtró a través de cánula provista con filtro de celite para eliminar las trazas de paladio negro precipitado. El filtrado se concentró y se precipitó el complejo con THF seco, el sólido resultante se lavó con THF seco, se filtró y se llevó a completa sequedad obteniendo un sólido amarillo (135 mg, 40%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,68 (t, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>, 12H), 0,96 (t, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz, CH<sub>3</sub>, 12H), 1,39-1,42 (m, CH<sub>2</sub>, 16H), 1,51-1,42 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 1,84-1,87 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 2,61-2,66 (m, CH, 4H), 7,42 (s, Ar-H, 4H), 7,52 (s, Imz-H, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,5, 12,1 (3-Pent-CH<sub>3</sub>), 25,8, 27,4 (3-Pent-CH<sub>2</sub>), 40,2 (solapada, 3-Pent-CH), 121,7 (ancha, Ar-C<sup>3,5</sup>, Ar-C<sup>4</sup>), 124,7 (ancha, Imz-C<sup>4,5</sup>), 135,7 (Ar-C<sup>1</sup>), 141,4 (Imz-C<sup>2</sup>), 143,2 (ancha, Ar-C<sup>2,6</sup>), 147,6 (Ar-C<sup>3</sup>). ESI-MS (ion positivo, MeOH + NaI) *m/z*: 417,0761 [M-3Na-Cl]<sup>2+</sup> (calcd. 417,0767) 100%.

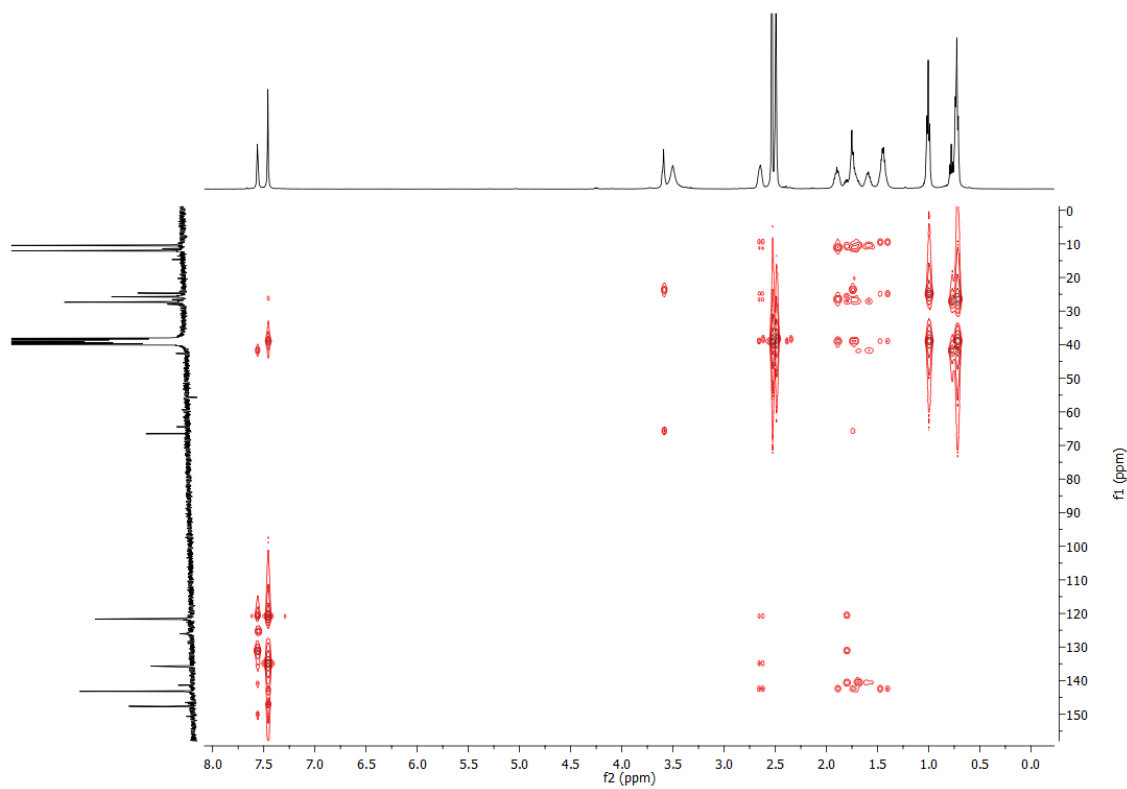
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) del complejo **14**.

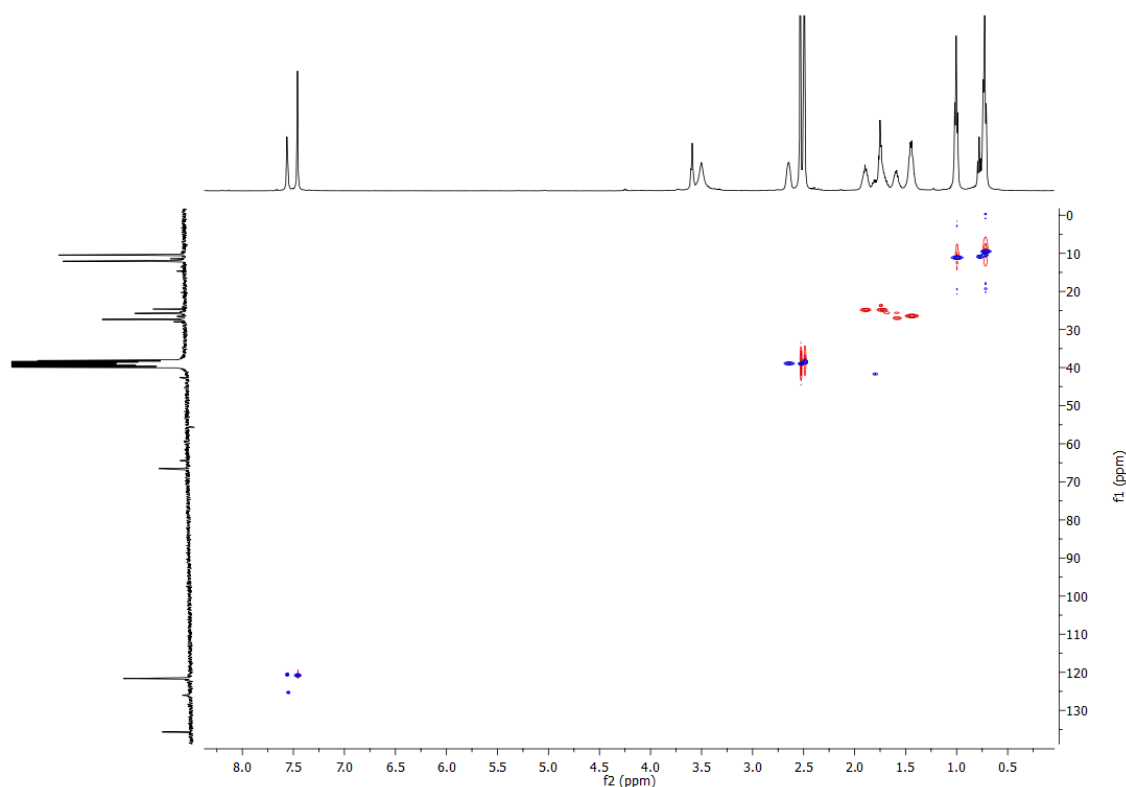


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75MHz) del complejo **14**.



$^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC y gHSQC ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del complejo **14**.





#### III.2.4. Estudio de la actividad catalítica de los complejos NHC-Pd sulfonados (Tabla III.1).

*Procedimiento general:* En una ampolla bajo atmósfera inerte se hicieron reaccionar una mezcla de 4-cloroanisol (0,50 mmol) con el ácido fenilborónico (0,60 mmol), NaOH (1,50 mmol) y el complejo de paladio correspondiente (0,1 mol%) en un volumen total de 2 mL de una mezcla H<sub>2</sub>O e *i*PrOH (1,2:0,8) a 60 °C con agitación vigorosa durante 6 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. A continuación, se pesó en una balanza analítica el hexadecano (57 mg, 0,26 mmol), que se utilizó como patrón interno, y se adicionó a un matraz aforado de 50 mL arrastrándolo con un poco de acetato de etilo. El extracto orgánico se filtró, a través de una pipeta Pasteur provista de algodón y celite, llevándose al matraz aforado de 50 mL en el que se había adicionado previamente el hexadecano. Después, se añadieron aproximadamente 20 mL de acetato de etilo sobre el erlenmeyer de extracción, lavándose el desecante, y se llevaron al matraz aforado, hasta su enrase. De esta disolución se tomaron 0,80 mL y se transfirió a un matraz aforado de 10 mL, y se enrasó con el mismo disolvente.

Posteriormente, se tomó una alícuota y se analizó mediante un cromatógrafo de gases (temp. inyector, 250 °C; detector, 260 °C, rampa de temperatura: 40-250 °C, 10 °C/min) acoplado a masas para calcular la conversión de la reacción en función del cloruro de arilo de partida y se midió el rendimiento en función del producto 4-metoxi-1,1'-bifenilo. Previamente se realizaron las rectas de calibrado para el 4-cloroanisol y el 4-metoxi-1,1'-bifenilo por separado.

**Tabla III.1. Entrada 1:** Siguiendo el protocolo general, 4-cloroanisol (61 µL, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (0,78 mL), alcohol isopropílico (0,80 mL) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,42 mL de una disolución en agua 1,20 mM, 0,50 µmol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. Conversión 90% y rendimiento 83%.

**Tabla III.1. Entrada 2:** Siguiendo el protocolo general, 4-cloroanisol (61 µL, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (0,84 mL), alcohol isopropílico (0,80 mL) y Na<sub>3</sub>[(IPent-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,36 mL de una disolución en agua 1,60 mM, 0,50 µmol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. Conversión 83% y rendimiento 79%.

**Tabla III.1. Entrada 3:** Siguiendo el protocolo general, 4-cloroanisol (61 µL, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (0,82 mL), alcohol isopropílico (0,80 mL) y Na<sub>2</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl(alilo)] (0,38 mL de una disolución en agua 1,30 mM, 0,50 µmol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. Conversión 78% y rendimiento 48%.

**Tabla III.1. Entrada 4:** Siguiendo el protocolo general, 4-cloroanisol (61 µL, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (0,92 mL), alcohol isopropílico (0,80 mL) y Na<sub>2</sub>[(IPent-SO<sub>3</sub>)PdCl(alilo)] (0,28 mL de una disolución en agua 1,80 mM, 0,50 µmol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. Conversión 74% y rendimiento 50%.

**Tabla III.1. Entrada 5:** Siguiendo el protocolo general, 4-cloroanisol (61 µL, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (1 mL), alcohol isopropílico (0,80 mL) y Na<sub>2</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)Pd(ma)] (0,22 mL de una disolución en agua 2,20 mM, 0,50 µmol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. Conversión 46% y rendimiento 31%.

**Tabla III.1. Entrada 6:** Siguiendo el protocolo general, 4-cloroanisol (61  $\mu$ L, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (1 mL), alcohol isopropílico (0,80 mL) y Na<sub>2</sub>[(Pr-SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pd(alilo)] (0,20 mL de una disolución en agua 2,40 mM, 0,50  $\mu$ mol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. Conversión nula.

**Tabla III.1. Entrada 7:** Siguiendo el protocolo general, 4-cloroanisol (61  $\mu$ L, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (1 mL), alcohol isopropílico (0,80 mL) y Na<sub>2</sub>[(Mes-SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdMe<sub>2</sub>] (0,20 mL de una disolución en agua 2,50 mM, 0,50  $\mu$ mol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. Conversión nula.

**Tabla III.1. Entrada 8:** Siguiendo el protocolo general, 4-cloroanisol (61  $\mu$ L, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (1,10 mL), alcohol isopropílico (0,80 mL) y Na<sub>2</sub>[(Que-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>2</sub>] (0,10 mL de una disolución en agua 4,80 mM, 0,50  $\mu$ mol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. Conversión nula.

## III.5. Bibliografía.

- [1] a) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3511-3522. b) Mercks, L.; Albrecht, M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1903-1912. c) Glorius, F. (Ed.) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer, Berlin, 2007.
- [2] Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Chem. - Eur. J.* **2012**, 18, 9758-9769.
- [3] Valente, C.; Calimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 3314-32.
- [4] Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 3690-3693.
- [5] Titcomb, L. R.; Caddick, S.; Cloke, F. G. N.; Wilson, D. J.; McKerrecher, D. *Chem. Commun.* **2001**, 1388-1389.
- [6] Cesar, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Organometallics* **2002**, 21, 5204-5208.
- [7] a) Viciu, M. S.; Germaneau, R. F.; Navarro-Fernandez, O.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, 21, 5470-5472 b) Viciu, M. S.; Kelly, R. A., III; Stevens, E. D.; Naud, F.; Studer, M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1479-1482 c) Navarro, O.; Marion, N.; Scott, N. M.; Gonzalez, J.; Amoroso, D.; Bell, A.; Nolan, S. P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9716-9722 d) Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4101-4111.
- [8] Jackstell, R.; Andreu, G. A.; Frisch, A.; Selvakumar, K.; Zapf, A.; Klein, H.; Spannenberg, A.; Rottger, D.; Briel, O.; Karch, R.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 986-989.
- [9] Schneider, S. K.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 245, 248-254.
- [10] O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743-4748.
- [11] Valente, C.; Calimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 3314-3332.
- [12] Meiries, S.; Le Duc, G.; Chartoire, A.; Collado, A.; Speck, K.; Arachchige, K. S. A.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 17358-17368
- [13] a) Organ, M. G.; Calimsiz, S.; Sayah, M.; Hoi, K. H.; Lough, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2383-7 b) Pompeo, M.; Froese, R. D. J.; Hadei, N.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 11354-11357 c) Farmer, J. L.; Pompeo, M.; Lough, A. J.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15790-15798 d) Sharif, S.; Rucker, R. P.; Chandrasoma, N.; Mitchell, D.; Rodriguez, M. J.; Froese, R. D. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 9507-9511.
- [14] a) A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross- Coupling Reactions*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2004 b) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3027-3043.
- [15] Le Duc, G.; Meiries, S.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, 32, 7547-7551.
- [16] Pompeo, M.; Farmer, J. L.; Froese, R. D. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 3223-3226.
- [17] Garrido, R.; Hernández-Montes, P. S.; Gordillo, A.; Gómez-Sal, P.; López-Mardomingo, C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2015**, 34, 1855-1863.
- [18] Roberto Garrido, Tesis doctoral. Universidad de Alcalá, 2014.
- [19] Juan Manuel Asensio, Tesis doctoral. Universidad de Alcalá, 2016.
- [20] Fleckenstein, C.; Roy, S.; Leuthaeusser, S.; Plenio, H. *Chem. Commun.* **2007**, 27, 2870-2872
- [21] Tatsuno, Y.; Yoshida, T.; Otsuka, S. *Inorganic Syntheses* **1979**, 19, 220-223.



- [22] Filipuzzi, S.; Pregosin, P. S.; Albinati, A.; Rizzato, S. *Organometallics* **2008**, 27, 437-444.
- [23] a) Hauwert, P.; Boerleider, R.; Warsink, S.; Weigand, J. J.; Elsevier, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16900. b) Tromp, D. S.; Hauwert, P.; Elsevier, C. J. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, 26, 335. c) Hauwert, P.; Dunsford, J. J.; Tromp, D. S.; Weigand, J. J.; Lutz, M.; Cavell, K. J.; Elsevier, C. J. *Organometallics* **2013**, 32, 131.
- [24] Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 366.



#### ***IV. Reacciones de Suzuki-Miyaura en agua***

---

“Hay que hacer de la vida un sueño y de un sueño una realidad”

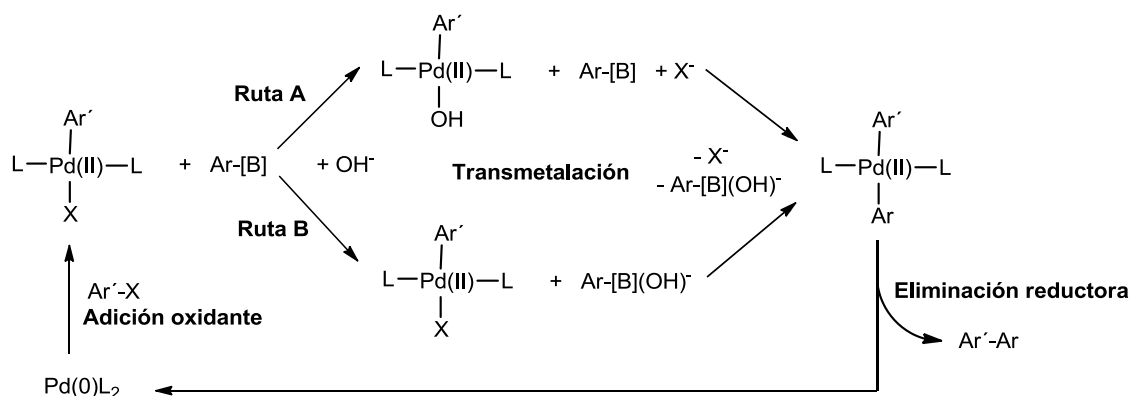
Pierre Curie



### IV.1. Introducción.

La reacción de SM fue publicada por primera vez en 1979 por Akira Suzuki, quién compartió el Premio Nobel de Química en 2010 con Richard Heck y Eiichi Negishi, por el descubrimiento y desarrollo de acoplamientos cruzados catalizados por paladio en síntesis orgánica.<sup>[1]</sup> Desde entonces, la reacción entre haloderivados y organoboranos ha sido una de las reacciones más empleadas en síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C, destacando sus aplicaciones en el campo de la química farmacéutica, productos naturales y química de materiales.<sup>[2]</sup>

La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio empleando organoboranos como agentes transmetalantes, sigue la secuencia general de adición oxidante del haluro de arilo a una especie de Pd(0), seguida de transmetalación y eliminación reductora. Aunque el ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura está bien establecido, existe una cierta controversia entre autores sobre cómo ocurre el paso de transmetalación, probablemente debido a que el mecanismo exacto de esta etapa dependa fuertemente de las condiciones de reacción en la mayoría de las reacciones de acoplamiento cruzado. Es en esta etapa del ciclo catalítico donde la base juega su papel principal. De entre la información disponible, cabe destacar dos vías posibles para la etapa de transmetalación<sup>[3]</sup> (rutas A y B, esquema IV.1). La ruta A, implica la sustitución del anión halogenuro o triflato X coordinado al complejo de Pd(II) por la base utilizada en la reacción de Suzuki o por el anión HO<sup>-</sup> presente en la solución. Para que se produzca esto, el anión debe tener una significativa nucleofilia para desplazar el grupo X<sup>-</sup> del centro metálico. Seguidamente, este intermedio reacciona con Ar-[B] a través de una reacción de transmetalación generándose el complejo Ar'-Pd(II)-Ar. En cambio, en la ruta B, la base ataca al ácido fenil borónico (Ar-[B]), formando el correspondiente borato, Ar-[B]-(OH)<sup>-</sup>, que posteriormente intercambia el grupo Ar con el grupo X dando una etapa de transmetalación típica para formar el nuevo complejo de Pd(II). En esta ruta, la cuaternización del boro en Ar-[B] por la base aumenta su reactividad hacia el complejo R'-Pd(II)-X.



**Esquema IV.1.** Ciclo catalítico para la reacción de SM mostrando los dos posibles caminos para la etapa de transmetalación.

En los últimos años, el estudio de esta reacción en medio acuoso se ha incrementado considerablemente debido a la necesidad, por parte de la comunidad científica, de desarrollar condiciones de reacción moderadas y respetuosas con el medioambiente, principalmente para la activación eficiente de cloro derivados, sustratos más fácilmente disponibles.<sup>[4]</sup>

La reacción de Suzuki-Miyaura fue descrita en agua por primera vez por Casalnuovo y Calabrese<sup>[5]</sup> en 1990 y ha contribuido considerablemente a los avances realizados en acoplamientos cruzados en fase acuosa. Como consecuencia de estos antecedentes, se han ido desarrollando una variedad de catalizadores, capaces de facilitar al acoplamiento entre cloruros de arilo y organoboranos, en condiciones suaves de reacción en agua pura o en combinación con co-disolventes.<sup>[6]</sup>

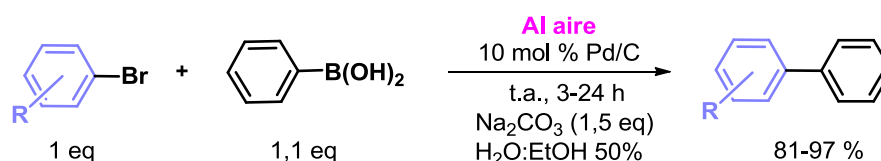
La eficiencia de los complejos NHC de metales de transición como catalizadores ya comentada con anterioridad en esta Tesis, ha promovido el uso de estos ligandos en procesos catalíticos llevados a cabo en fase acuosa.<sup>[7]</sup> Por ello, se ha publicado en los últimos años, la síntesis de un buen número de complejos de metales de transición con grupos hidrosolubilizadores en los ligandos NHC.<sup>[8]</sup>

Recientemente, en nuestro grupo de investigación,<sup>[9]</sup> se ha estudiado la reacción de Suzuki-Miyaura en medio acuoso empleando nuevos complejos de NHC-Pd(II) hidrosolubles como precatalizadores, capaces de activar cloruros de arilo desactivados y estéricamente impedidos, con bajas cargas de paladio (0,1 mol%) y a bajas temperaturas (t.a-60 °C). Sin embargo, fue necesario utilizar alcohol isopropílico como co-disolvente para obtener buenos

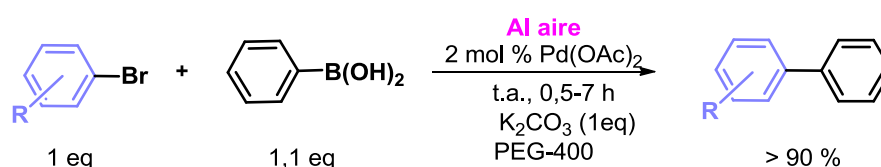
rendimientos en la síntesis de una familia de bifenilos de diferente naturaleza. La necesidad de usar isopropanol como co-disolvente puede deberse a la necesidad de aumentar la solubilidad de los cloruros de arilo en agua. Sin embargo, hay que tener en cuenta que alcoholes primarios o secundarios como el isopropanol pueden facilitar además la reducción del precatalizador de Pd(II) a la especie activa de Pd(0).<sup>[10]</sup>

Además, fue preciso trabajar bajo condiciones rigurosas de atmósfera inerte, en disolventes previamente desoxigenados, ya que bajo condiciones aeróbicas las conversiones fueron siempre nulas. Existen informes contradictorios sobre la utilización de condiciones anaeróbicas en la reacción de Suzuki, encontrándose en ocasiones que es necesario utilizar atmósfera libre de oxígeno,<sup>[11]</sup> mientras que se han descrito sistemas catalíticos para llevar a cabo la reacción de Suzuki en medios acuosos y bajo condiciones aeróbicas con resultados satisfactorios.<sup>[12]</sup> (Esquema IV.2)

Sajiki, ref 13

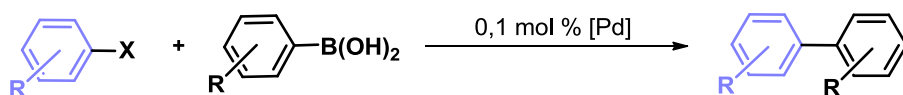


Liu, ref 14



**Esquema IV.2.** Algunos ejemplos de reacciones de SM llevadas a cabo en condiciones aeróbicas.<sup>[13,14]</sup>

Recientemente Herrmann y col.<sup>[15]</sup> demostraron que era posible realizar acoplamientos de SM entre haluros de arilo (principalmente bromoarenos) y ácidos arilborónicos en agua, sin la adición de co-disolventes y en condiciones aeróbicas, empleando NHC-Pd(II) hidrosolubles tipo PEPPSI. El esquema IV.3 compara las condiciones generales de reacción utilizadas en este trabajo de Herrmann y col. con las empleadas en el trabajo anterior publicado por nuestro grupo.



	Herrmann, ref 15	Nuestro grupo de investigación, ref 9
[Pd] =	 Catalizador hidrosoluble no impedido	 Catalizador hidrosoluble impedido
ArX	Bromoarenos	Cloroarenos
Condiciones	Al aire t.a.-100 °C, 12-24 h, KOH	Atmósfera inerte 60 °C, 6 h, NaOH
Disolvente	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O/PrOH
TBAB	Si	No

**Esquema IV.3.** Comparación de las condiciones de reacción llevadas a cabo por Herrmann<sup>[15]</sup> y nuestro grupo de investigación.<sup>[9]</sup>

El propósito inicial de este capítulo es profundizar en las condiciones de reacción necesarias para acoplar efectivamente cloruros de arilo con ácidos arilborónicos en agua utilizando NHC hidrosolubles de Pd(II) como catalizadores. Finalmente, se estudiará el acoplamiento de distintos cloruros de arilo en sólo agua, seleccionando especialmente sustratos funcionalizados con grupos hidrofílicos.

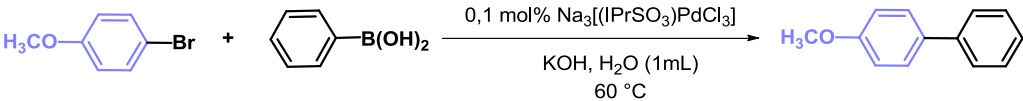


## IV.2. Discusión de los resultados.

### IV.2.1. Estudio previo.

El objetivo de este estudio previo fue estudiar el comportamiento del complejo  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  en el acoplamiento SM de bromorarenos en condiciones similares a las publicadas por Herrmann y col.,<sup>[15]</sup> con el objeto de comparar los resultados con los obtenidos por estos autores. Para ello, se estudió la reacción entre 4-bromoanisol y ácido fenilborónico analizando el efecto de la presencia de oxígeno o de la adición de un agente de transferencia de fase (TBAB). Los resultados más relevantes se recogen en la tabla IV.1.

**Tabla IV.1.** Reacción de Suzuki-Miyaura en agua según condiciones de Herrmann y col.<sup>a</sup>



Entrada	t(h)	TBAB(mmol)	Atmósfera inerte		Al aire	
			Conv.(%) <sup>b</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>	Conv.(%) <sup>b</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	6	--	41	40	29	28
2	10	--	50	49		
3	0,5	1	98	96	95	93
4	6	1	99	99	99	99

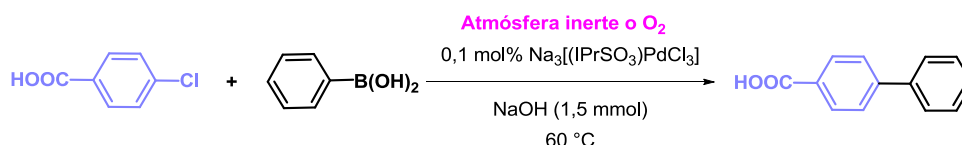
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 0,75 mmol de  $\text{Ph-B(OH)}_2$ , 0,50 mmol de 4-cloroanisol, 0,1 mol%  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$ , KOH (1 mmol) en agua (1 mL) fueron agitados durante el tiempo y condiciones indicadas a 60 °C. <sup>b</sup>Resultados obtenidos por CG-MS usando como patrón interno hexadecano.

Los resultados obtenidos utilizando nuestro catalizador tricloruro son similares a los reportados por Herrmann con el catalizador tipo PEPPSI. El catalizador es activo en sólo agua, pero la adición de TBAB mejora los rendimientos. Así, en ausencia de TBAB, las conversiones alcanzaron solo el 50% tras 10 h de reacción en ausencia de aire (entradas 1 y 2). Hay que señalar que, en estas condiciones, los resultados son poco reproducibles, probablemente porque la cinética esté controlada por la transferencia de fase y es afectada por parámetros poco controlables como la agitación. Además, las conversiones bajan notablemente cuando las reacciones se hacen en condiciones aeróbicas. Por el contrario, en presencia de TBAB, las conversiones son prácticamente completas en solo media hora, sin que se

observe un descenso apreciable de las mismas cuando la reacción se realiza al aire (entradas 3 y 4).

#### IV.2.2. Influencia del oxígeno en la reacción de SM.

El estudio anterior demostró que el diferente efecto de la presencia de oxígeno observado en el trabajo de Herrmann y en el de nuestro grupo no se debía, tal y como era de prever, al diferente precatalizador usado en ambos trabajos, ya que el resultado es similar cuando ambos catalizadores se comparan en el acoplamiento de bromoarenos. El siguiente paso lógico era, entender por qué el oxígeno sí que tenía un efecto negativo en la reacción de SM cuando se acoplaban cloroarenos. Como sustrato para este estudio, escogimos el ácido 4-clorobenzoico, soluble en medio acuoso básico, evitando así posibles problemas relacionados con la escasa solubilidad de los reactivos en el seno de la reacción (esquema IV.4).



**Esquema IV.4.** Reacción entre el ácido 4-clorobenzoico y el ácido fenilborónico.

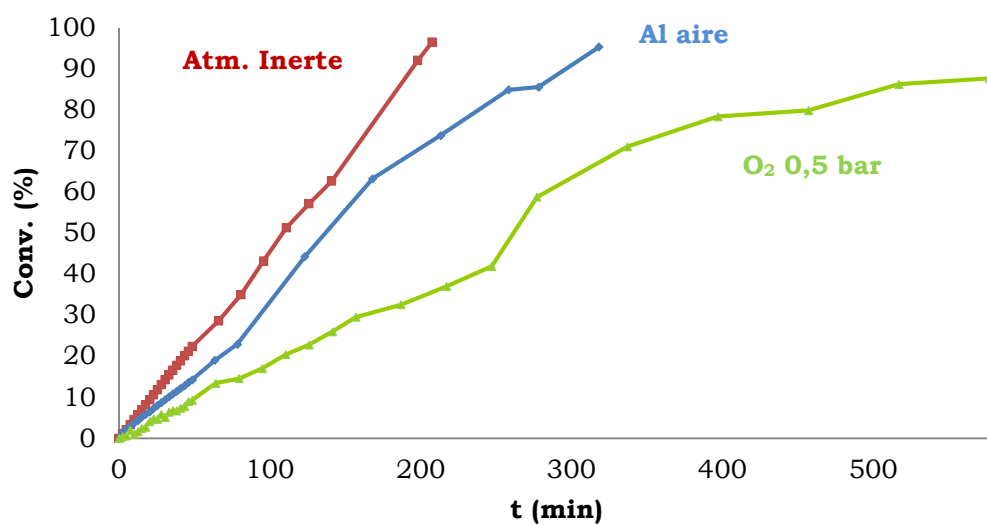
#### ***Seguimiento de la reacción mediante espectroscopia de $^1\text{H}$ RMN.***

En primer lugar, se buscaron condiciones adecuadas para el seguimiento de la reacción de la manera más reproducible posible mediante resonancia magnética nuclear de protón. Fue necesario llegar a un compromiso entre las concentraciones de los reactivos con el fin obtener velocidades lo suficientemente rápidas como para poder medir en el día de forma continua, pero a la vez lo suficientemente lentas como para poder registrar correctamente en el equipo el progreso de la reacción. Se debe aclarar que no es posible medir por RMN la cantidad de producto (ácido [1,1-bifenilo]-4-carboxílico), ya que este compuesto precipita en el medio de reacción. Por ello, los porcentajes de conversión se determinaron a partir de la concentración de haluro de arilo de partida sin reaccionar, empleando 1,4-dioxano como patrón interno. Para ello, se optimizó un protocolo de trabajo

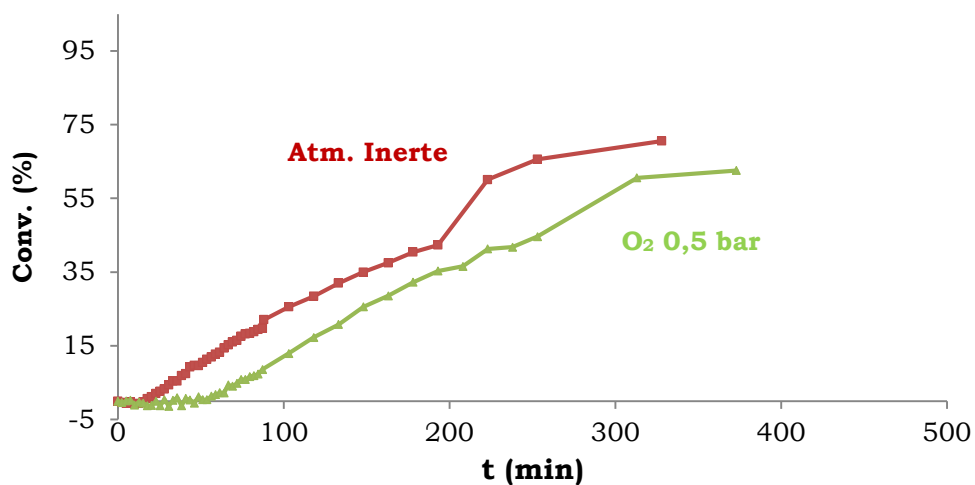
para medir con precisión el valor de la integral de las señales del haloareno de partida en cada espectro de  $^1\text{H}$  RMN (véase la parte experimental).

La influencia del oxígeno en la reacción se estudió tanto utilizando agua deuterada como medio de reacción en ausencia de co-disolvente, como en mezclas 1,2:0,8 con isopropanol deuterado. El agua fue el medio de reacción utilizado por Herrmann en sus ensayos y por nosotros en los ensayos recogidos en la tabla IV.1, mientras que las mezclas de agua e isopropanol fueron el medio óptimo obtenido en nuestro grupo de investigación para el acoplamiento de SM de cloruros de arilo poco solubles en agua. En agua deuterada se llevaron a cabo tres experimentos paralelos utilizando las mismas concentraciones de reactivos, pero preparados bajo distintas condiciones: bajo atmósfera inerte y disolvente desoxigenado, bajo condiciones aeróbicas y, por último, bajo 0,5 bar de presión de oxígeno puro (figura IV.1a). La reacción es más rápida cuando se trabaja bajo condiciones estrictas de atmósfera inerte alcanzándose conversión completa en menos de 4 horas. Trabajando al aire y con el disolvente sin desoxigenar, a pesar de que la conversión fue prácticamente completa en menos 6 horas, la reacción fue significativamente más lenta. Bajo presión de 0,5 bar de oxígeno, la reacción no solamente se ralentizó notablemente sino que además no llegó a completarse (Conv. 88% a las 9,6 horas).

a) Seguimientos de reacción en  $D_2O$ .



b) Seguimientos de reacción en  $D_2O$ /Isopropanol- $d_8$

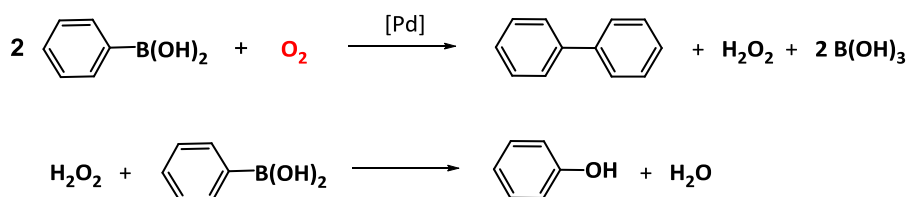


**Figura IV.1.** Seguimiento de la reacción entre el ácido 4-clorobenzoico y ácido fenilborónico. Condiciones: 0,13 M de ácido 4-clorobenzoico, 0,15 M de ácido fenilborónico, 0,75 M de NaOD en 0,6 mL de  $D_2O$  o mezcla 1,2:0,8 de  $D_2O$ /Isopropanol- $d_8$  se introdujeron en un tubo de RMN y éste en el espectrómetro de RMN precalentado a 60 °C.

No se observaron periodos de inducción significativos en la reacción en ninguno de los tres casos, lo que denota que la reducción inicial del precatalizador es rápida en agua. Este hecho es interesante porque el isopropanol es un disolvente común en reacciones de SM altamente eficientes catalizadas por complejos NHC de Pd(II) y se ha demostrado que este disolvente reduce el catalizador en las condiciones de reacción empleadas.<sup>[10]</sup> Sin embargo, estos resultados demuestran que la activación del catalizador ocurre rápidamente en ausencia de isopropanol (o de TBAB, otro posible reductor). La vía probable de reducción es, por tanto, a través de una doble arilación con el ácido borónico seguido de una eliminación reductora de biarilo.<sup>[16]</sup> A pesar de la ausencia de periodos de inducción significativos, sí que parece existir una cierta aceleración de la reacción con el tiempo en las reacciones realizadas en presencia de oxígeno, claramente visible en forma de curva en S en el caso del experimento realizado al aire. Además, la reacción parece estancarse en un 90% de conversión sin llegar a completarse cuando se realizó bajo atmósfera de oxígeno.

La cinética de la reacción es notablemente más lenta en agua/isopropanol deuterados bajo condiciones anaeróbicas que en agua deuterada bajo las mismas condiciones (figura IV.1b). Por otra parte, en esta mezcla de disolventes aparece un aparente periodo de inducción, largo especialmente cuando la reacción se realiza en presencia de oxígeno. Así, en atmósfera inerte, la reacción comienza aproximadamente a los 18 min, en cambio este periodo se prolonga prácticamente a la hora en el caso de la reacción bajo oxígeno. Una vez comenzadas las reacciones, la velocidad de las mismas parece ser bastante similar, independientemente de la presencia o ausencia de oxígeno.

Los resultados anteriores pueden ser entendidos a partir de las observaciones realizadas por Amatore y col.<sup>[16]</sup> de que complejos de paladio(II) con ligandos fosfina catalizan el acoplamiento oxidativo del ácido fenilborónico en presencia de oxígeno para dar bifenilo, en un proceso en el que también se forma fenol como subproducto (esquema IV.5). De hecho, en los espectros de <sup>1</sup>H RMN registrados por nosotros, se observan pequeñas cantidades de bifenilo y fenol cuando los experimentos se realizan al aire o con O<sub>2</sub>.



**Esquema IV.5.** Acoplamiento oxidativo del ácido fenilborónico.<sup>[16]</sup>

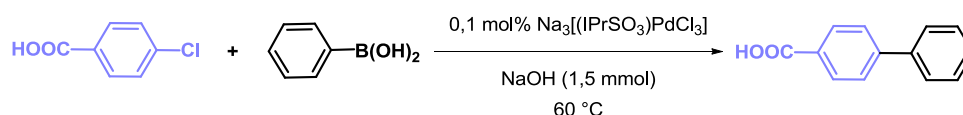
En D<sub>2</sub>O, en presencia de oxígeno, el acoplamiento oxidativo del ácido borónico compite favorablemente con su acoplamiento cruzado con el cloruro de arilo, especialmente a cortos periodos de tiempo. Conforme avanza la reacción, el oxígeno se consume (estos experimentos se realizan en tubo de RMN cerrado) y la menor presión parcial de este gas desfavorece el acoplamiento oxidativo por lo que se observa un aumento en la velocidad de conversión del cloruro de arilo (la curva tiene forma de S). Cuando la reacción se realiza en una atmósfera de oxígeno puro, se consume una cantidad apreciable de ácido borónico en el acoplamiento oxidativo, explicándose así las conversiones incompletas observadas.

El largo periodo de inducción observado en agua/isopropanol deuterados bajo oxígeno se debe, por una parte, a que la velocidad del acoplamiento cruzado es inferior en esta mezcla de disolventes y, por otra, a que el oxígeno es más soluble en alcoholes que en agua (solubilidad del O<sub>2</sub> a 25 °C es 1,3 mM para H<sub>2</sub>O y 7,8 para isopropanol).<sup>[17]</sup> Por ello, la reacción SM no arrancaría hasta que la presión de oxígeno en el tubo haya descendido suficientemente. Hay que señalar, sin embargo, que el periodo de inducción observado en la reacción de SM bajo atmósfera inerte es más difícil de explicar, aunque podría ser debido a las dificultades relacionadas con el trabajo estricto bajo atmósfera inerte.

En resumen, el uso de sólo agua como disolvente parece ser beneficioso para la reacción de SM, en comparación con mezclas de agua/isopropanol, ya que, por una parte, la cinética de reacción es notablemente más favorable y, por otra, el agua protege mejor al medio de reacción del oxígeno.

**Estudio a escala sintética.**

Con el fin de corroborar los experimentos realizados en tubo de RMN, nos planteamos extrapolar todas nuestras observaciones a escala de síntesis. Todas las reacciones se llevaron a cabo en ampolla según el protocolo y condiciones descritas en la tabla IV.2 para cada experimento. Concluido el tiempo estipulado se acidificó con HCl 3 M y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se llevaron a completa sequedad. Los resultados obtenidos fueron medidos por integración de señales en <sup>1</sup>H RMN respecto al cloruro de arilo y el producto de acoplamiento.

**Tabla IV.2.** Reacción de Suzuki entre el ácido fenilborónico y el ácido 4-clorobenzoico<sup>a</sup>

Entrada	Condiciones	Disolvente (mL)	t(h)	Conv. (%) <sup>b</sup>
1	Atmósfera inerte	H <sub>2</sub> O (2)	6	100
2	Al aire (ampolla cerrada)	H <sub>2</sub> O (2)	6	100
3	Al aire (ampolla abierta)	H <sub>2</sub> O (2)	3	100
4	3 bar de O <sub>2</sub> en continuo	H <sub>2</sub> O (2)	3	<5
5	Atmósfera inerte	H <sub>2</sub> O:PrOH (1,2:0,8)	6	100
6	Aire (Ampolla cerrada)	H <sub>2</sub> O:PrOH (1,2:0,8)	6	51
7	Al aire (ampolla abierta)	H <sub>2</sub> O:PrOH (1,2:0,8)	3	19
8	3 bar de O <sub>2</sub> en continuo	H <sub>2</sub> O:PrOH (1,2:0,8)	3	<5

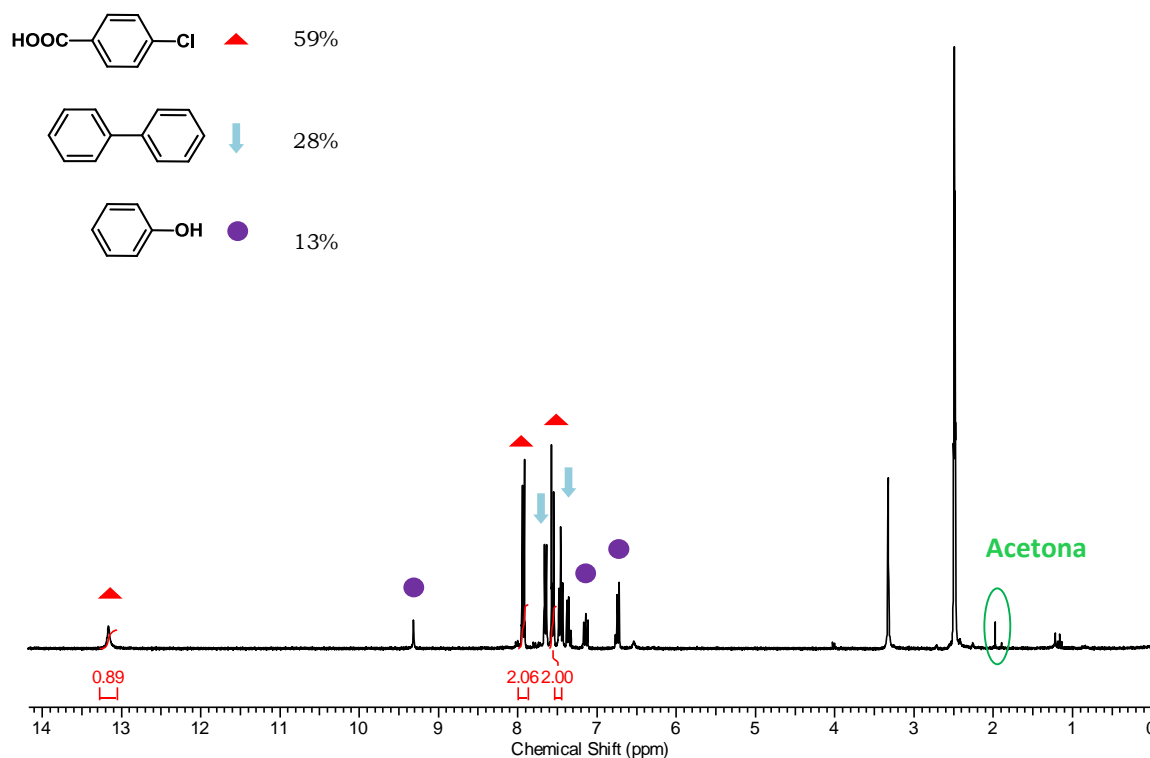
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 0,50 mmol de ácido 4-clorobenzoico, 0,60 mmol de Ph-B(OH)<sub>2</sub>, 0,1 mol% de Na<sub>3</sub>[(IPrSO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>], NaOH (1,5 mmol) en 2 mL de agua:alcohol isopropílico (1,2:0,8) o solo agua fueron agitados durante el tiempo indicado y las condiciones descritas a 60 °C en una ampolla de 10 mL. <sup>b</sup>Resultados obtenidos por integración de señales en <sup>1</sup>H RMN una vez acidificada la muestra con HCl 3 M y extraída con acetato de etilo (3 × 20 mL).

En la entrada 1 se indica la reacción referencia con las condiciones ya optimizadas obteniendo una conversión, como era de esperar, completa al cabo de 6 h de reacción en agua, bajo atmósfera inerte. La conversión también es completa tras el mismo tiempo de reacción, cuando se realiza al aire, con el disolvente sin desoxigenar en una ampolla cerrada (entrada 2). Además, se pudo comprobar que, incluso trabajando con la ampolla abierta, a las 3 h teníamos una conversión completa (entrada 3). Sin embargo, la conversión fue

prácticamente nula cuando la reacción se realizó aplicando una presión constante de 3 bar de oxígeno (entrada 4), debido a que el acoplamiento oxidativo ha consumido completamente el ácido borónico, transformándolo en bifenilo.

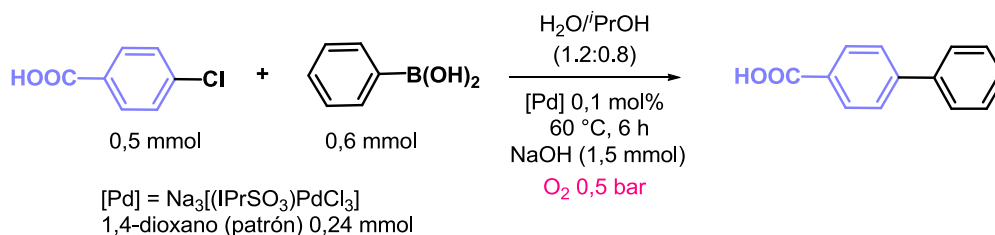
En el caso de las pruebas realizadas en mezclas 1,2:0,8 H<sub>2</sub>O/<sup>i</sup>PrOH, el efecto de la presencia de oxígeno es mucho más acentuado y la conversión baja al 51% cuando la reacción se realiza al aire en ampolla cerrada y al 19% cuando la ampolla se mantiene abierta permitiendo la regeneración del oxígeno consumido (entradas 5-7). La conversión es depreciable (<5%) cuando la reacción se realiza bajo presión de oxígeno puro (entrada 8). La figura IV.2 muestra el espectro de <sup>1</sup>H RMN del crudo obtenido tras la elaboración de la reacción correspondiente a la entrada 8, se observa la formación de bifenilo y fenol, productos ambos de la oxidación del ácido borónico. Los porcentajes de estos compuestos respecto al cloruro de arilo son 28% para el bifenilo y 13% para el fenol, lo que significa que la mayoría de ácido borónico ha sido oxidado en estas condiciones. En el espectro de la figura IV.2 se detectó igualmente la presencia de acetona. Su formación, se debe a otro proceso competitivo catalizado por paladio en el que el alcohol isopropílico se oxida a acetona. La oxidación de alcoholes a compuestos carbonílicos catalizada por Pd es una reacción conocida y ampliamente estudiada.<sup>[18]</sup>





**Figura IV.2.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) del crudo de reacción correspondiente a la entrada 8, tabla IV.2.

Con el fin de cuantificar con un método idóneo la acetona generada en el proceso, se realizaron medidas por CG-FID, en una serie de experimentos adicionales. De esta forma se pudo valorar el grado de competencia que presenta el proceso de oxidación de alcoholes en la reacción de SM bajo nuestras condiciones, que se recogen en el esquema IV.4.



**Esquema IV.4.** Condiciones de reacción seleccionadas para cuantificar en CG-FID la acetona generada.

La reacción se llevó a cabo en una ampolla conectada a la línea de oxígeno con una presión continua de 0,5 bar. Una vez finalizada, se adicionó dioxano (0,24 mmol, 20  $\mu\text{L}$ ) como patrón interno, se agitó durante unos

minutos a t.a. y se filtró todo el crudo, del que se tomó una muestra que fue inyectada directamente en el CG-FID (véase parte experimental).

Una vez analizados estos resultados pudimos cuantificar la acetona formada ( $n_{\text{acetona}} = 0.0697$  mmol, TON = 14). La obtención de un valor de TON tan bajo indica que, si bien se produce la oxidación del alcohol isopropílico, estamos ante un proceso muy minoritario y que no compite en este caso ni con la reacción de acoplamiento cruzado ni con la de acoplamiento oxidativo. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que con sustratos más difíciles (por ejemplo, cloruros de arilo o ácidos arilborónicos más impedidos), con los que la reacción de SM puede ser bastante más lenta, la hidrodeshalogenación del cloruro de arilo puede disminuir el rendimiento, tal y como hemos observado anteriormente en nuestro grupo de investigación.<sup>[9]</sup>

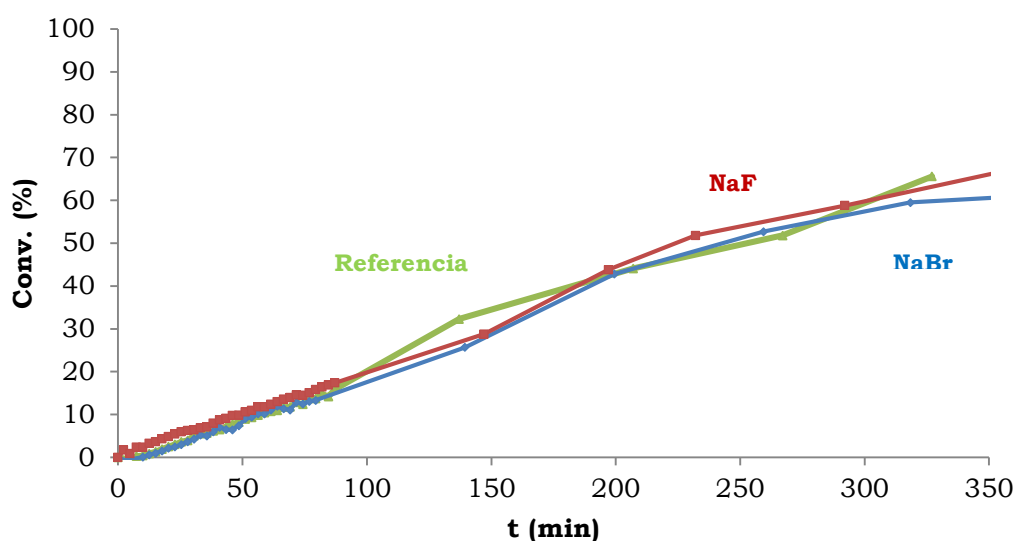
#### **IV.2.3. Influencia de otros factores en la reacción de SM.**

Como se ha comprobado en el apartado anterior que la presencia de oxígeno desfavorece la reacción de SM, todos los experimentos posteriores se realizaron bajo atmósfera inerte y con las disoluciones acuosas previamente desoxigenadas.

##### ***a) Efecto de la adición de haluros de sodio.***

Se ha mostrado anteriormente el efecto positivo de la adición del bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) en la actividad catalítica del proceso de acoplamiento entre bromuros de arilo y ácidos arilborónicos en agua. Además de actuar como agente de transferencia de fase, el TBAB puede actuar como reductor del precatalizador y como estabilizador de nanopartículas metálicas, tal como se ha discutido en el capítulo II. Por otra parte, se ha comprobado que la adición de fluoruros en ocasiones favorece la reacción de SM,<sup>[19]</sup> Por ello, quisimos estudiar el efecto de la adición de NaBr y NaF en la cinética de la reacción. Para la realización de estos ensayos se preparó previamente la reacción en una ampolla según el protocolo habitual. Inmediatamente, una vez homogeneizada la mezcla a temperatura ambiente, se tomaron tres alícuotas para preparar tres muestras representativas: muestra referencia (sin adicionar

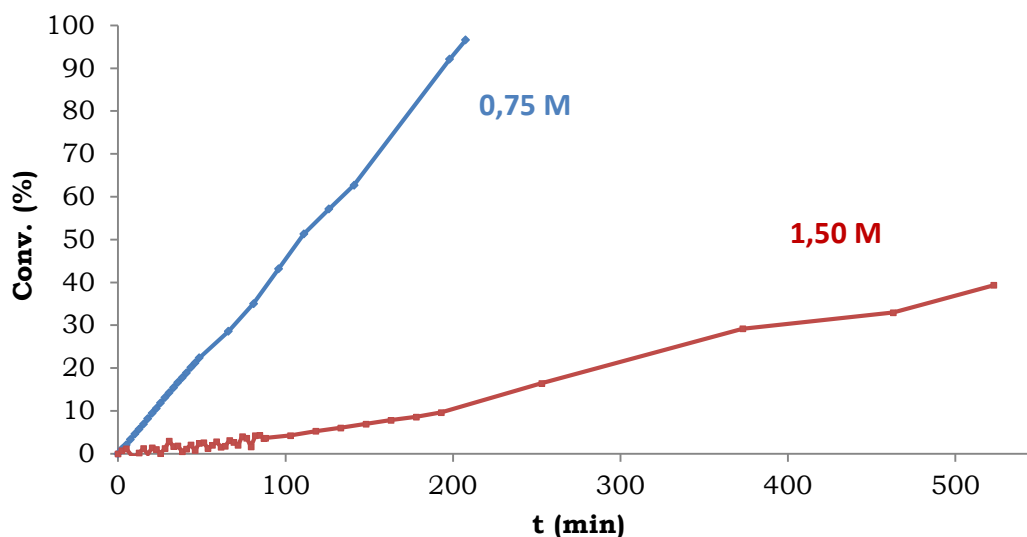
ningún aditivo), muestra NaBr y muestra NaF. Los resultados obtenidos en la figura IV.3 muestran que la adición de estas sales tiene una nula influencia en la velocidad de reacción de SM bajo nuestras condiciones. La falta de efecto de la adición de fluoruro de sodio la podemos relacionar con observaciones realizadas por nuestro grupo en reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Hiyama. Aunque los fluoruros son activantes bien conocidos de los organosilanos empleados en estas reacciones, nuestro grupo demostró que esto no es así en fase acuosa debido a la fuerte hidratación del anión fluoruro en este medio.<sup>[20]</sup>



**Figura IV.3.** Influencia de la adición de  $F^-$  y  $Br^-$  en la reacción. Condiciones: 0,11 M de ácido 4-clorobenzoico, 0,13 M de ácido fenilborónico, 0,64 M de NaOD en un volumen final 0,7 mL de  $D_2O$  se introdujeron en un tubo de RMN y éste en el espectrómetro de RMN precalentado a 60 °C. En el caso que se adicione sales se añade 0,1 mL de una disolución 1 M.

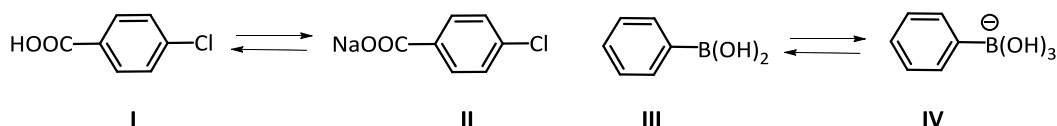
### b) Efecto de la concentración de hidróxido de sodio

A continuación, se realizaron unos seguimientos de reacción adicionales con el fin de comparar la influencia de la concentración de base en la velocidad de reacción. En nuestro grupo de investigación cuando se optimizaron las condiciones de reacción se compararon bases de distinta naturaleza y diferentes concentraciones, encontrando como mejores resultados los obtenidos con NaOH como base en la cantidad de 1,50 mmol en 2 mL de disolvente.<sup>[9]</sup> Basándonos en estos resultados se prepararon varios experimentos con distintas concentraciones de NaOH de 0,30, 0,75 y 1,50 M (figura IV.4).



**Figura IV.4.** Seguimiento de la reacción de SM a distintas concentraciones de NaOH.

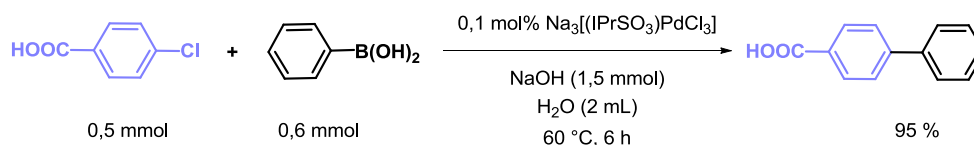
En NaOH 0,30 M, no se observa apenas conversión tras 5 h de reacción. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN en estas condiciones es complejo ya que se observa tanto las formas ácidas (**I** y **III**) como las básicas (**II** y **IV**) del cloruro de arilo y del ácido fenilborónico dando una mezcla compleja de señales en la zona aromática, lo que no se observa cuando se trabaja a mayores concentraciones de base (esquema IV.6). La reacción es muy lenta en estas condiciones, pero si que avanza ya que, pasadas 5 h, el tubo se sacó del espectrómetro y el calentamiento se prolongó en un baño de silicona a 60 °C durante 24 h, observándose una conversión del 82% (véase parte experimental).

**Esquema IV.6**

Un incremento de la concentración de base a 0,75 M aumentó considerablemente la velocidad de reacción, que vuelve a disminuir cuando la concentración se incrementa a 1,50 M. Por tanto, la concentración de la base es crítica para realizar la reacción en las condiciones más favorables.

#### IV.2.4. Aplicaciones de la reacción de Suzuki-Miyaura. Síntesis de diferentes familias de compuestos orgánicos.

Cuando en nuestro grupo de investigación se estudió la reacción de SM, fue necesario utilizar alcohol isopropílico como co-disolvente debido a la baja solubilidad en agua de los cloroarenos utilizados. Sin embargo, se demostró que el acoplamiento del 4-clorobenzoico, un sustrato hidrosoluble en el medio de reacción, se podía llevar a cabo utilizando sólo agua como disolvente. En base a estos resultados, la reacción descrita en el esquema IV.7 será tomada como reacción referencia en este apartado.<sup>[9]</sup>



**Esquema IV.7.** Síntesis del ácido [1,1'-bifenilo]-4-carboxílico empleando la reacción de Suzuki-Miyaura en agua.

A partir de la mejor comprensión de la reacción obtenida de los estudios anteriores, nos planteamos profundizar en el alcance y las limitaciones de la misma con sustratos que contuvieran grupos hidrofílicos, empleando únicamente agua como disolvente. El interés de este estudio es evitar etapas de protección/desprotección necesarios en muchos casos para transformar este tipo de sustratos. Por otra parte, el medio generalmente homogéneo evitará problemas causados por la escasa solubilidad de los reactivos en el medio de reacción y dará una mayor idea del alcance real de este protocolo en fase acuosa.

Los ensayos se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón y el disolvente fue previamente desgasificado. Las condiciones de reacción han sido optimizadas para cada sustrato (cloruro de arilo o ácido arilborónico), realizando distintas series de experimentos en los que se ha variado la estequiometría, la carga de catalizador (entre 0,1-3 mol%) y el tiempo de reacción (6-24 h), pero se ha utilizado siempre NaOH como base y una temperatura constante de 60 °C, con el objetivo de mantener condiciones de reacción moderadas. Salvo que se especifique lo contrario, las reacciones se han prolongado hasta conseguir la conversión completa del cloroareno. De esta forma, se facilita además el análisis por  $^1\text{H}$  RMN y la purificación del producto por cromatografía, ya que generalmente presenta un  $R_f$  muy similar comparándolo con el derivado halogenado de partida. Una vez optimizadas las condiciones de reacción para cada sustrato, las reacciones han sido repetidas en varias ocasiones con el fin de confirmar su reproducibilidad. El precatalizador seleccionado para todos estos ensayos fue  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  debido a su elevada eficacia en estas reacciones (ver capítulo III).

#### **IV.2.4.1. Síntesis de bifenilos empleando ácidos borónicos y cloruros de arilo de distinta naturaleza.**

En primer lugar, se estudió el acoplamiento entre el ácido fenilborónico y cloroarenos funcionalizados con ácidos carboxílicos o alcoholes. La tabla IV.3 recoge los rendimientos obtenidos del producto aislado y las condiciones optimizadas para cada sustrato.

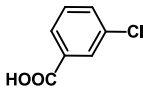
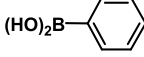
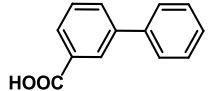
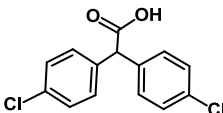
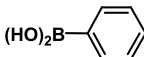
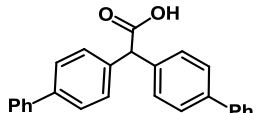
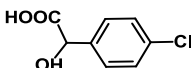
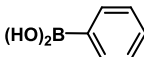
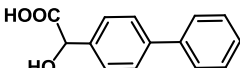
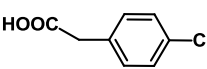
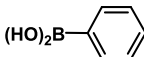
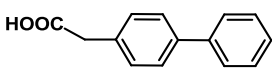
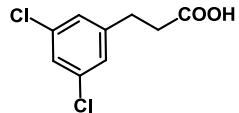
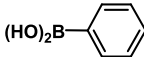
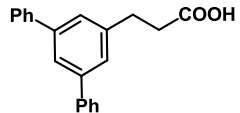
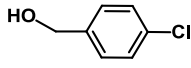
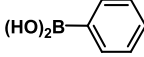
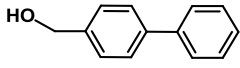
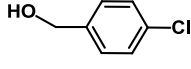
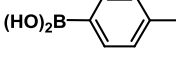
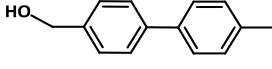
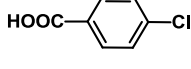
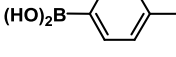
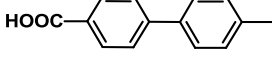
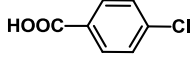
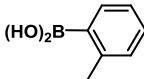
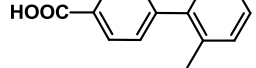
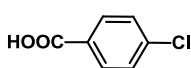
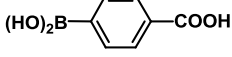
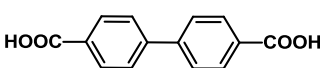
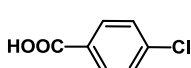
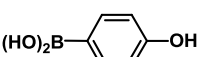
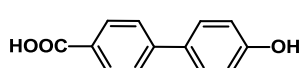
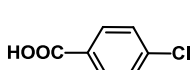
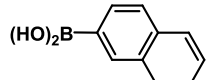
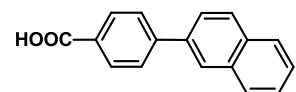
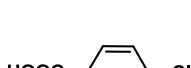
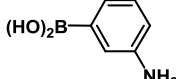
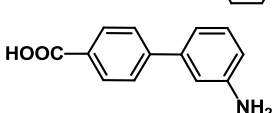
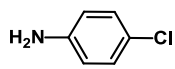
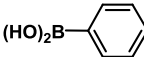
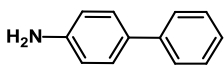
En el caso del ácido 3-clorobenzoico (entrada 1), se obtiene el correspondiente producto de acoplamiento de forma prácticamente cuantitativa empleando las condiciones generales de la reacción referencia (60 °C, 0,1 mol% de catalizador).

Es destacable que se ha podido llevar a cabo un doble acoplamiento cruzado con sustratos que poseen dos enlaces C-Cl, con buenos rendimientos (entradas 2 y 5). Para ello ha sido necesario aumentar la carga de catalizador a un 1 mol % y el tiempo de reacción a 24 h con el fin de obtener una conversión completa hacia el producto disustituido.

El estudio se completó optimizando con muy buenos resultados, la reacción para cloroarenos que presenten dos grupos funcionales (entrada 3) y que nos permitieran obtener productos de interés farmacéutico como el ácido bifenilacético (entrada 4), siendo éste el principio activo del medicamento tópico Felbinac, indicado para tratar la artritis e inflamación muscular.<sup>[21]</sup>

Es necesario señalar que para los casos de las entradas 6 y 7, es muy importante trabajar bajo estrictas condiciones de atmósfera de argón y además desgasificar mediante destilación a vacío el agua empleada ya que de otro modo se ha observado la formación de pequeñas cantidades (3-10%) del [1,1'-bifenilo]-4-carbaldehído derivado de la reacción de oxidación de alcohol bencílico en presencia de trazas de aire. En base a estos resultados esta reacción se estudiará con más detalle en el apartado IV.2.5.

**Tabla IV.3.** Acoplamiento de Suzuki-Miyaura para la síntesis de bifenilos.<sup>a</sup>

$\text{ArX} + \text{Ar-B(OH)}_2 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{[Pd], NaOH, 60 } ^\circ\text{C, 6-24 h}} \text{Ar-Ar}$					
Nº	ArX	Ph-B(OH) <sub>2</sub>	Producto	[Pd]mol% t(h)	Rto (%)
1				0,1 6	94
2 <sup>b</sup>				1 24	69
3				1 24	95
4				0,5 6	78
5 <sup>b</sup>				1 24	73
6				1 6	60
7				1 6	66
8				0,1 6	91
9				0,1 6	92
10				1 24	83
11				0,5 6	84
12				0,5 6	95
13				2 24	75
14 <sup>c</sup>				2 24	83

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: ArCl (0,5 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (0,6 mmol), NaOH (1,5 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPrSO<sub>3</sub>)]PdCl<sub>3</sub>] (0,1-1 mol%) en 2 mL de agua desgasificada fueron vigorosamente agitados bajo argón a 60°C durante el tiempo indicado. <sup>b</sup>1,2 mmol de Ar-B(OH)<sub>2</sub> y 2 mmol de NaOH.

<sup>c</sup>Empleando como disolvente 2 mL de H<sub>2</sub>O:PrOH (1,2:0,8).



Para completar la familia de bifenilos preparados, se decidió hacer reaccionar el ácido 4-clorobenzoico y ácidos arilborónicos de diferente naturaleza. En la tabla IV.3., entradas 8-13, se recogen los rendimientos obtenidos en producto aislado y las condiciones optimizadas para cada sustrato, siendo para todos ellos la conversión del 100% (consumición completa del ArCl).


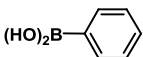
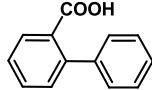

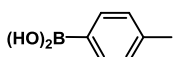
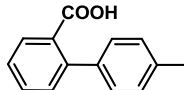
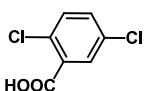
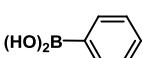
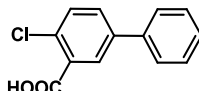
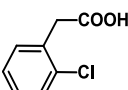
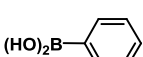
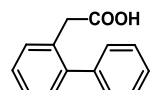

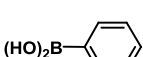
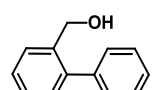
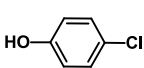
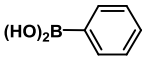
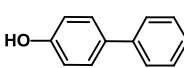
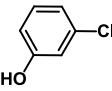
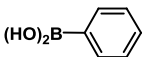
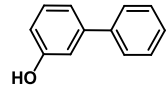
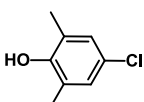
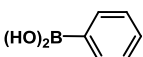
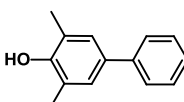
En el caso de las entradas 8 y 9, se han utilizado las condiciones de reacción optimizadas previamente en nuestra reacción referencia, obteniendo un rendimiento prácticamente cuantitativo. La presencia de un grupo metilo en posición *orto* no influye negativamente en el rendimiento de la reacción (entrada 8). Sin embargo, con el ácido borónico sustituido por un grupo carboxilo (entrada 10), fue necesario aumentar la carga de precatalizador y tiempo de reacción (1 mol%, 24 h) para obtener una conversión completa. También se obtuvieron los productos derivados del 2-naftilo (entrada 12) y del 4-hidroxifenilo (entrada 11).

Cabe destacar que no ha sido posible activar clorofenoles en esta reacción (ver debajo, tabla IV.4, entradas 6-8). Sin embargo, es posible obtener hidroxi-bifenilos como el ácido 4'-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-4-carboxílico (entrada 11) empleando el ácido 4-hidroxifenilborónico como agente transmetalante y portador del grupo hidroxilo. Este hecho corrobora la hipótesis que se va a plantear posteriormente en relación al efecto desactivante del grupo fenóxido en el cloroareno.

En cambio, la reacción es compatible con la presencia de un grupo amino tanto en el cloroareno como en el ácido arilborónico. Tanto el acoplamiento de los ácidos (3-aminofenil)borónico y 4-clorobenzoico (entrada 13) como de 4-cloroanilina y ácido fenilborónico (entrada 14) requieren para su conversión completa un aumento de la carga de precatalizador al 2 mol% y del tiempo de reacción a 24 h. En el caso de la 4-cloroanilina, la reacción es facilitada empleando una mezcla de agua y alcohol isopropílico (1,2:0,8) como disolvente, debido a la poca solubilidad del cloroareno bajo las condiciones de reacción descritas. No obstante, la reacción también progresa utilizando solo agua como disolvente consiguiéndose un 83% de conversión en producto bifenílico bajo las mismas condiciones.

Finalmente, quisimos ampliar este estudio empleando diferentes cloroarenos que presentaran grupos ácidos carboxílico en la posición -o y clorofenoles de distinta naturaleza. Desafortunadamente, no se consiguió activar el enlace C-Cl en ninguno de los casos, recuperando, una vez finalizada la reacción, únicamente los reactivos de partida. La tabla IV.4 recoge los sustratos empleados que no han podido ser activados.

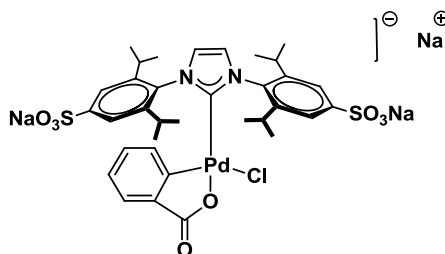
**Tabla IV.4.** Cloruros de arilo que no se han podido activar en la reacción de Suzuki-Miyaura en agua.

Entrada	ArX	Ph-B(OH) <sub>2</sub>	Producto no obtenido
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

Todos estos ensayos se han llevado a cabo en distintas condiciones de reacción, incluso prolongando la reacción durante 24 h o aumentando la carga de precatalizador al 2 mol%. Sin embargo, no se ha observado la formación del producto deseado en ningún caso, ni siquiera en trazas.

Una posible explicación para que la familia de ácidos *orto*-clorocarboxílicos (entradas 1-4) no produzca el bifenilo deseado puede ser atribuida a la posible formación, en el ciclo catalítico, de un complejo

metalaciclo de paladio(II) que inactive la reacción de Suzuki dada su estabilidad (figura IV.5). Esta hipótesis cobra fuerza al haber utilizado el ácido 4-metilfenilborónico electrónicamente activado y que nos facilitaría la trasmetalación (entrada 2). También se confirmaría por el nulo resultado obtenido con el ácido 2,5-diclorobenzóico (entrada 3), a pesar de que previamente hemos observado un excelente resultado en el acoplamiento del ácido 3-clorobenzoico (entrada 1, tabla IV.3), que puso en evidencia la reactividad del enlace C-Cl en posición *meta* respecto al grupo carboxilo. Además, con otros sustratos capaces de formar metalaciclos, como el acohol *orto*-clorobencílico (entrada 5) tampoco ha sido posible la obtención del bifenilo correspondiente.

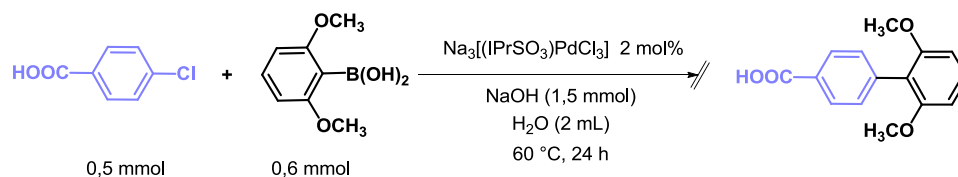


**Figura IV.5.** Propuesta de complejo formado.

Para el caso de la ausencia de reactividad de los clorofenoles (entradas 6-8) se debe tener en cuenta que estamos trabajando en medio básico (NaOH 1,5 mmol), y por tanto la especie real que nos encontramos en el seno de nuestra reacción es el correspondiente clorofenóxido, que dado su carácter fuertemente desactivante, fortalece aún más el enlace C-Cl haciendo muy difícil, bajo estas condiciones, activarlo para favorecer la adición oxidante. Otras posibles causas para explicar la ausencia de reactividad, como la coordinación del grupo fenóxido al metal, impidiendo o dificultando la adición oxidante, quedan descartadas por el hecho de que cuando el fenóxido se encuentra en el anillo fenílico del ácido borónico, el acoplamiento se produce en las condiciones estándar con buenos rendimientos (ver tabla IV.3, entrada 11).

Finalmente, se intentó sintetizar 2,6-dimetoxi-4'-carboxibifenilo, a partir de la reacción entre ácido 4-clorobenzoico y ácido 2,6-dimetoxifenil borónico (esquema IV.8). Desafortunadamente, todos los intentos realizados han sido infructuosos a diferencia de los resultados obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación cuando se llevó a cabo la reacción entre el 4-

clorotolueno y ácido 2,6-dimetoxifenilborónico empleando una mezcla  $\text{H}_2\text{O}:\text{PrOH}$  como disolvente.



**Esquema IV.8.** Reacción entre ácido 4-clorobenzoico y ácido 2,6-dimetoxifenilborónico.

#### IV.2.4.2. Síntesis de derivados heterocíclicos.

A continuación, para explorar con más detalle el alcance de esta reacción estudiamos la obtención de bifenilos heteroaromáticos. Para ello se ensayaron diferentes sustratos halogenados heterocíclicos como tiofenos, furanos y piridinas, además de ácidos borónicos de distinta naturaleza. La tabla IV.5 recoge los rendimientos obtenidos en producto aislado y las condiciones optimizadas para cada sustrato.

Para el caso del clorotiofeno (entrada 1) y cloropiridina (entradas 4 y 5) empleando ácidos fenilborónicos, ha sido posible obtener el correspondiente producto de acoplamiento con buenos rendimientos utilizando las condiciones generales de nuestra reacción referencia. En cambio, cuando se emplea el ácido 2-tiofenilborónico, para conseguir una conversión completa, y por lo tanto buenos rendimientos (entradas 2 y 6), es necesario aumentar la carga de precatalizador a 1 mol% y prolongar la reacción durante 24 h.

Además, se ha podido activar un bromofurano (entrada 3), siendo necesario aumentar a 0,5 mol% la carga de catalizador y el tiempo de reacción a 24 h para su completa optimización. El motivo por el que se ha empleado un derivado bromado en lugar de su análogo clorado es por su disponibilidad comercial. Es destacable que haya sido el único producto hasta ahora sintetizado en este apartado, que ha sido necesario purificar por cromatografía en gel de sílice, debido a la formación de bifenilo como subproducto formado por el homoacoplamiento del ácido fenilborónico empleado en exceso en las condiciones de reacción. Sin embargo, el protocolo de purificación general de estos productos suele ser la realización de simples lavados del sólido con agua

destilada. Posteriormente, en la parte experimental se explicará con mayor detalle la obtención del producto puro para cada caso particular.

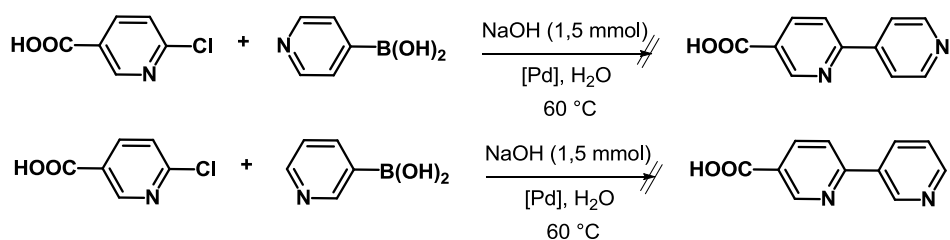
**Tabla IV.5.** Acoplamiento de Suzuki-Miyaura para la síntesis de bifenilos heteroaromáticos.<sup>a</sup>

$$\text{ArX} + \text{Ar-B(OH)}_2 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{[Pd], NaOH, 60 }^\circ\text{C, 6-24h}} \text{Ar-Ar}$$

Nº	ArX	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Producto	[Pd] mol% t(h)	Rto (%)
1				0,1	93 (X = Br)
				6	88 (X = Cl)
2				1	81 (X = Br)
				24	76 (X = Cl)
3				0,5	70
				24	
4				0,1 6	80
5				0,1 6	79
6				1	90
				24	

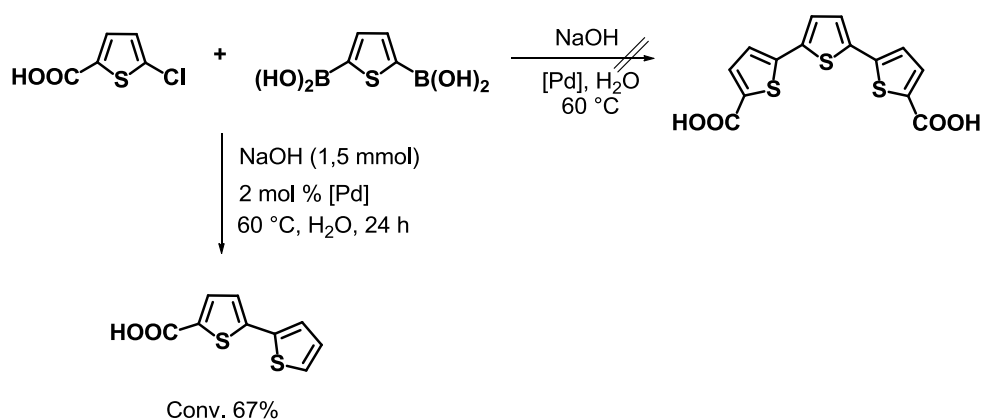
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: ArCl o ArBr (0,5 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (0,6 mmol), NaOH (1,5 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPrSO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,1-1 mol%) en 2 mL de agua desgasificada fueron vigorosamente agitados bajo argón a 60°C durante el tiempo indicado.

No se han conseguido obtener los compuestos por reacción entre cloropiridinas y ácidos piridinilborónicos, debido probablemente a la menor nucleofilia de estos últimos reactivos (esquema IV.9).



**Esquema IV.9.** Derivados bipyridina.

Por otro lado, se ha intentado llevar a cabo la reacción entre el ácido tiofeno 2,5-bisborónico con el ácido 2-clorotiofeno-5-carboxílico, con el fin de obtener especies trímeras (esquema IV.10), de especial interés en el desarrollo de cables moleculares y otros materiales.<sup>[22]</sup> Desafortunadamente, en ningún caso se ha conseguido formación de la especie trinuclear, obteniendo en su lugar el derivado bistiofeno indicado, posiblemente debido a la hidrogenodesboración del intermedio obtenido tras la primera reacción de acoplamiento cruzado. Hay que señalar que, en general, en nuestras condiciones de trabajo los procesos de hidrogenodesboración (hidrólisis de enlaces boro-carbono) no son un problema relevante.<sup>[23]</sup>

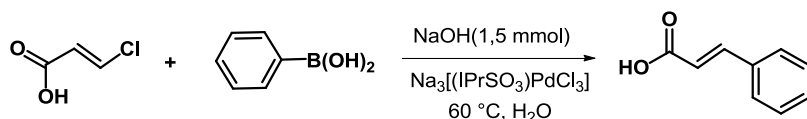


**Esquema IV.10.** Derivados tiofeno.

#### IV.2.4.3. Síntesis de compuestos vinílicos.

##### Síntesis del (*E*)-ácido cinámico.

Con el objetivo de extender la reacción de Suzuki-Miyaura en agua a la preparación de alquenos y dienos, se ensayaron cloruros de vinilo y ácidos vinilborónicos de distinta naturaleza. En un principio, se decidió preparar el (*E*)-ácido cinámico a través de la reacción entre el ácido (*E*)-cloroacrílico y ácido fenilborónico. La tabla IV.6, recoge las pruebas realizadas para optimizar las condiciones de reacción.

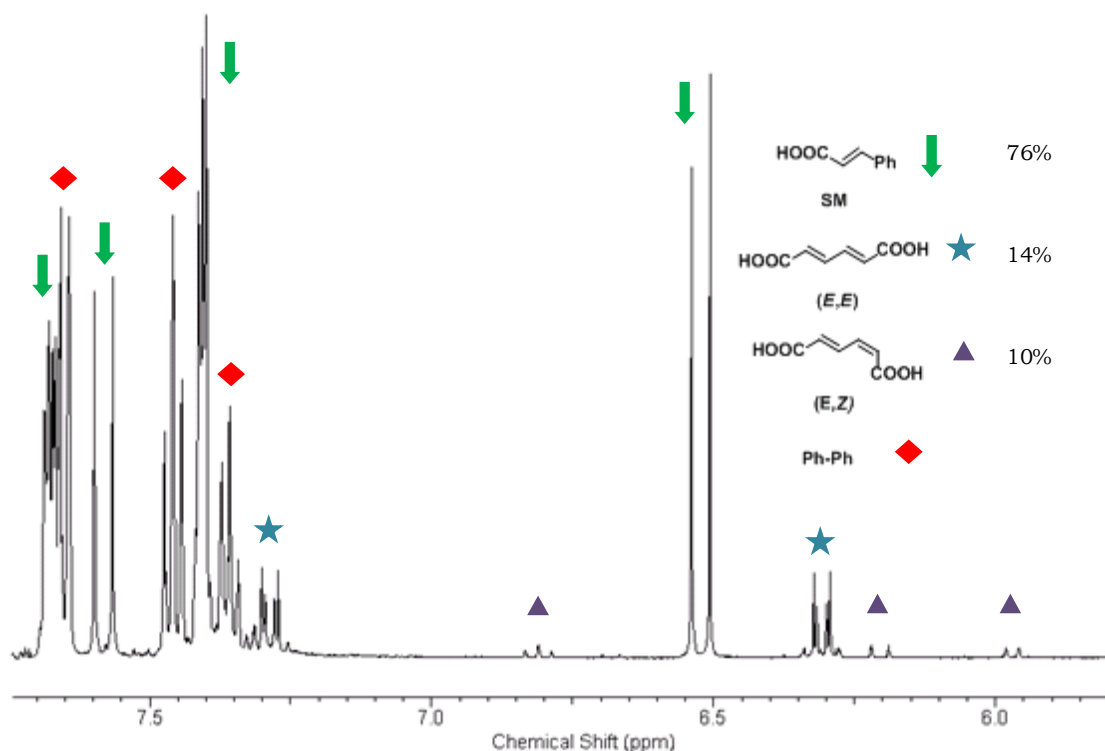
**Tabla IV.6.** Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis del (*E*)-ácido cinámico.<sup>a</sup>

Entrada	t(h)	[Pd] (mol%)	Conv.(%) <sup>b</sup>
1	6	0,5	38
2	24	1	58
3	6	2	61
4	24	2	100

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: Ácido (*E*)-cloroacrílico (0,5 mmol),  $\text{Ph-B(OH)}_2$  (0,6 mmol),  $\text{NaOH}$  (1,5 mmol),  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (0,5-2 mol%) en 2 mL de agua desgasificada <sup>b</sup>Conversión medida por integración en  $^1\text{H-RMN}$  respecto al cloruro de vinilo.

Como podemos observar, la conversión es completa únicamente en el caso de la entrada 4, siendo necesario aumentar a 2 mol% la carga de precatalizador y dejar la reacción 24 h a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , ya que cargas moderadas (entrada 1) o periodos de tiempo más cortos (entrada 3) no permiten la transformación completa del haluro.

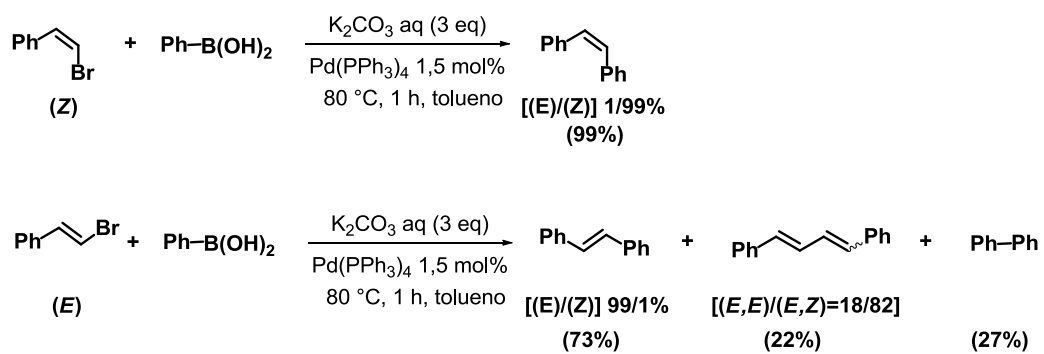
Una vez optimizadas las condiciones de reacción que nos llevaron a una conversión completa, nos dimos cuenta de la formación adicional de subproductos. Si observamos el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción obtenido para el ensayo de la entrada 4 (figura IV.6), podemos diferenciar, a parte del producto de SM, la presencia tanto de dienos derivados del homoacoplamiento del ácido (*E*)-cloroacrílico como de bifenilo, derivado de la reacción de homoacoplamiento del ácido fenilborónico. La formación de isómeros (*E,E*) y (*E,Z*) del dieno, habiendo partido exclusivamente del isómero (*E*) del ácido cloroacrílico, nos lleva a pensar que, probablemente, se den procesos de isomerización en el ciclo catalítico. Además, la formación de cantidades apreciables de bifenilo, en condiciones estrictamente anaeróbicas, hace pensar que probablemente estén relacionados ambos homoacoplamientos, el oxidativo (que produce bifenilo) y el reductivo (que produce dieno). Como el producto de SM retiene totalmente la configuración (*E*) original del ácido cloroacrílico de partida, cabe deducir que la isomerización *E/Z* del grupo 2-carboxivinilo tiene lugar exclusivamente en el proceso de homoacoplamiento.

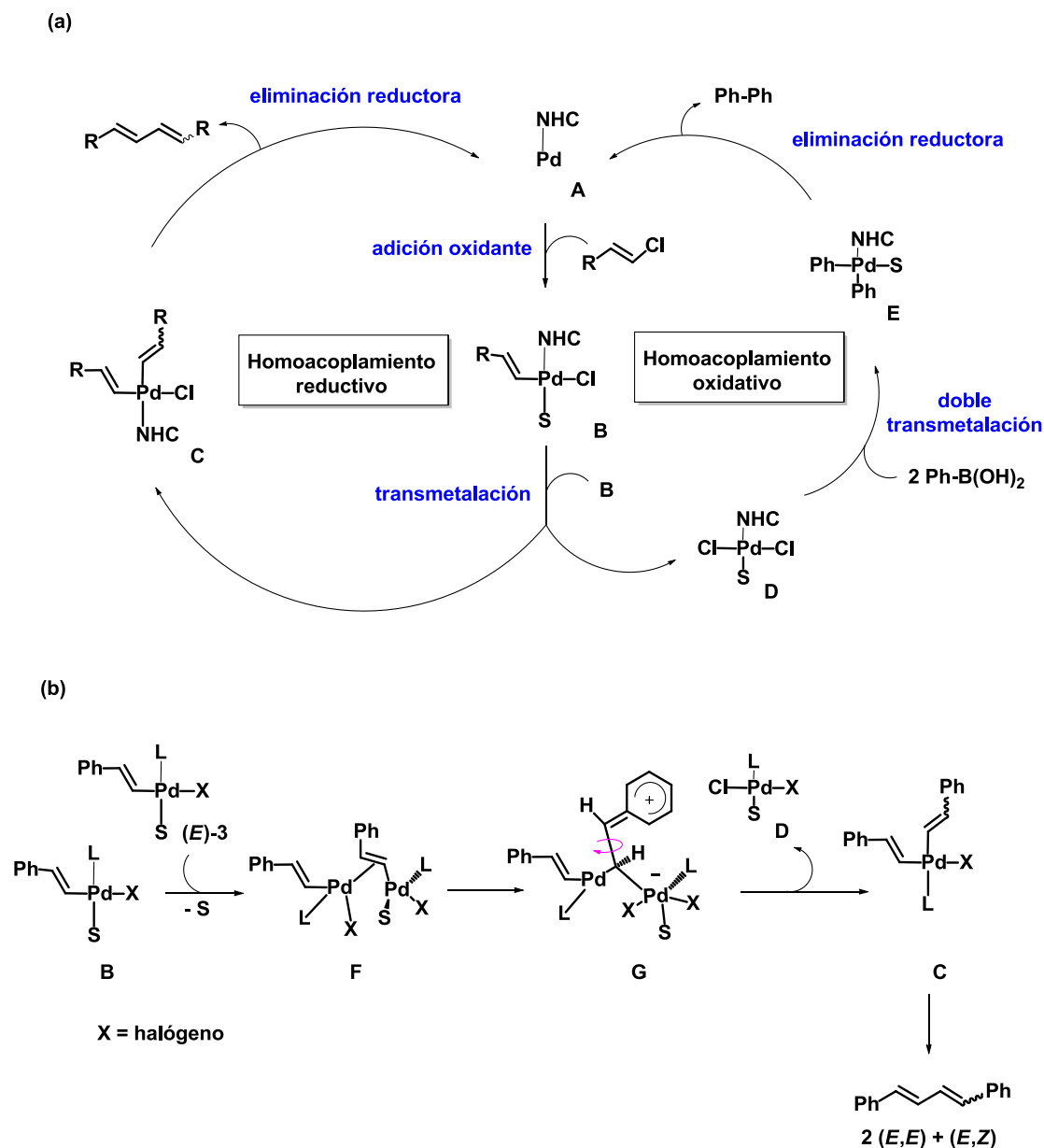


**Figura IV.6.**  $^1\text{H}$  RMN obtenido en el crudo de reacción de la entrada 4.

Un comportamiento similar fue anteriormente encontrado por Ozawa y col.,<sup>[24]</sup> al estudiar las reacciones de SM de bromuros de estirilo (*E*) y (*Z*) con ácido fenilborónico catalizadas por complejos fosfano de paladio (véase esquema IV.11). Así, mientras la reacción del isómero (*Z*) conducía selectivamente a (*Z*)-estilbeno, la del isómero (*E*) generaba una considerable cantidad de subproductos de homoacoplamiento (1,4-difenilbutadieno, 22%, bifenilo 27%). Además, el butadieno obtenido contenía una proporción importante del isómero (*E,Z*) junto con el isómero (*E,E*) esperado por la geometría del compuesto (*E*) de partida. En base al estudio realizado por estos autores, se puede proponer que la formación de subproductos de reacción observados transcurre por el mecanismo mostrado en el esquema IV. 12a.



Esquema IV.11. Resultados obtenidos por Ozawa y col.<sup>[24]</sup>



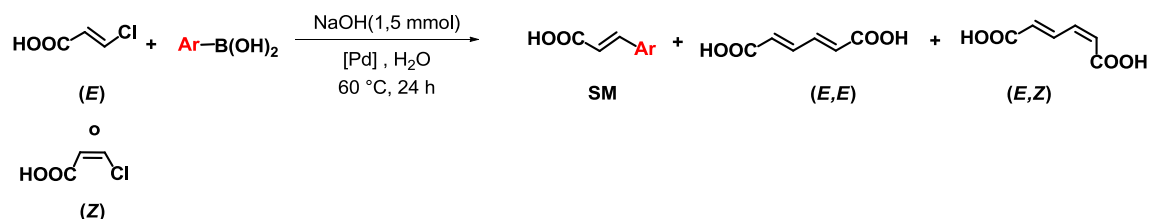
**Esquema IV.12.** a) Mecanismo propuesto para la formación de bifenilo y dieno, basado en los estudios de Ozawa y col.<sup>[24]</sup> b) Mecanismo propuesto por los mismos autores para la isomerización del dieno en la etapa de transmetalación.

El mecanismo está formado por un ciclo en el que se produce el homoacoplamiento de dos clorovinilos en un proceso que supone una reducción, y por un segundo ciclo en el que se produce el homoacoplamiento oxidativo del ácido borónico. Los dos ciclos están por ello necesariamente acoplados. La primera etapa es común a ambos y al acoplamiento SM (adición oxidante del clorovinilo a Pd(0), **A** → **B**). En la segunda etapa se produce la transferencia de un grupo vinilo entre dos moléculas de **B**, generando el

divinilo **C** y el dicloruro **D**. El ciclo de homoacoplamiento reductivo se cierra por eliminación reductora de dieno mientras que la formación de bifenilo se produce tras doble metalación del dicloruro **D** con el ácido fenilborónico seguida de eliminación reductora.

Según los mismos autores, la producción de isómeros (*E,E*) y (*E,Z*) del 1,4-difenilbutadieno se debería a una isomerización (*E*)/(*Z*) que tiene lugar en la etapa **B-C** de intercambio de ligando (esquema IV.12b). El primer paso consistiría en la coordinación  $\eta^2$  del ligando estirilo de **B** a otra molécula de **B** tras generarse una vacante de coordinación en la misma. Seguidamente cambiaría a una coordinación  $\eta^1$  al tiempo que se transferiría el halógeno, conduciendo al intermedio **G** que implica una estructura canónica en la cual es posible la rotación del ligando  $\mu$ -estirilo, permitiendo la isomerización. En nuestro caso, dado que tenemos un sustituyente electroattractor en el vinilo (carboxilo en lugar de fenilo) este tipo de mecanismo no sería posible. Un mecanismo alternativo más plausible en nuestro caso podría ser similar al propuesto recientemente para justificar la isomerización *cis-trans* observada en olefinas con sustituyentes fuertemente electroattractores coordinados a Pd(0).<sup>[25]</sup>

En base a los resultados obtenidos por nosotros y atendiendo a los antecedentes descritos, se estudió con mayor profundidad esta reacción con el fin de disminuir la formación de subproductos y alcanzar un mayor rendimiento del producto de SM. En la tabla IV.7 se recogen los resultados más relevantes.

**Tabla IV.7.** Resultados de la reacción de Suzuki para la síntesis del (*E*)-ácido cinámico.<sup>a</sup>

Nº	RCl	Ar	[Pd] (mol%)	RCl(%) <sup>b</sup>	Selectividad (%)			Rto (%) <sup>c</sup>
					SM	(E,E)	(E,Z)	
1	(E)	Ph	Na <sub>3</sub> [(IPr-SO <sub>3</sub> )PdCl <sub>3</sub> ] (2)	--	76	10	14	55
2	(E)	<i>p</i> -tol	Na <sub>3</sub> [(IPr-SO <sub>3</sub> )PdCl <sub>3</sub> ] (2)	--	89	3	8	62
3	(E)	Ph	Na <sub>3</sub> [(IPent-SO <sub>3</sub> )PdCl <sub>3</sub> ] (2)	16	61	14	9	--
4	(E)	Ph	PdCl <sub>2</sub> (5)	72	23	<5	<5	--
5	(Z)	Ph	Na <sub>3</sub> [(IPr-SO <sub>3</sub> )PdCl <sub>3</sub> ] (2)	70	30	--	--	--
6	(Z)	Ph	PdCl <sub>2</sub> (5)	76	24	--	--	--

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: ácido cloroacrílico (0,5 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (0,6 mmol), NaOH (1,5 mmol), [Pd] (2-5 mol%) en 2 mL de agua fueron vigorosamente agitados bajo argón a 60°C durante 24 h. <sup>b</sup>A partir del crudo de reacción medido por integración en <sup>1</sup>H RMN. <sup>c</sup>Rendimiento de producto aislado tras purificación.

En primer lugar, se analizó la reacción una vez optimizada (entrada 1), donde encontramos un 24% de productos de homoacoplamiento, resultado similar al obtenido en la reacción del (*E*)-(2-bromovinil)benceno llevada a cabo por Ozawa y col.,<sup>[24]</sup> (esquema IV.11). La naturaleza del borano afecta sensiblemente a la selectividad, que mejoró notablemente cuando se empleó ácido *p*-tolilborónico (entrada 2), posiblemente por la mayor nucleofilia del mismo. Tras aislamiento y purificación, los rendimientos en producto aislado, ácido (*E*)-cinámico y ácido (*E*)-3-(*p*-tolil)acrílico fueron del 55 y 62% respectivamente.

A continuación, se llevó a cabo la reacción bajo las mismas condiciones de la entrada 1 pero empleando como precatalizador Na<sub>3</sub>[(IPent-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (entrada 3). Al presentar este complejo un ligando altamente voluminoso, según el mecanismo propuesto, se podría minimizar la formación de productos de homoacoplamiento porque el mayor impedimento estérico debería dificultar la formación de la especie dinuclear **C** (esquema IV.12a). Sin embargo, los resultados no fueron los esperados ya que, a pesar de que la reacción no se

completó, quedando un 16% de ácido cloroacrílico sin reaccionar, la proporción de subproductos no disminuyó.

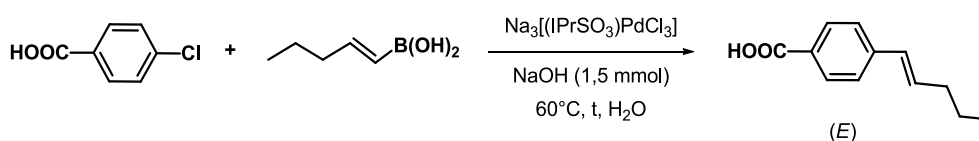
Finalmente, se realizó una prueba con  $[\text{PdCl}_2]$  (entrada 4) y, a pesar de haber aumentado la carga de precatalizador a 5 mol% las conversiones obtenidas fueron bajas. Este ensayo pone de manifiesto el efecto carbeno que existe en la reacción de Suzuki-Miyaura bajo estas condiciones.

La reacción del isómero (*Z*) del ácido cloroacrílico (entradas 5 y 6) fue mucho más lenta y solo se alcanzaron conversiones de aprox el 30% bajo condiciones idénticas a las empleadas con el isómero (*E*). La escasa reactividad del sustrato *cis* pone de manifiesto una vez más la posible formación de paladacidos. Sin embargo, y en consonancia con las observaciones realizadas por Ozawa y col.,<sup>[24]</sup> no se aprecia la formación de subproductos de homoacoplamiento con el isómero (*Z*) del ácido cloroacrílico.

### Síntesis del ácido (*E*)-4-(pent-1-en-1-il)benzoico

A continuación, para ampliar el estudio utilizamos un ácido borónico con grupo vinilo para observar si era posible introducir el doble enlace por esta vía. La tabla IV.8 recoge los resultados más relevantes llevados a cabo para la optimización de las condiciones de reacción.

**Tabla IV.8.** Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de (*E*)-4-(pent-1-en-1-il)benzoico.<sup>a</sup>



Entrada	t(h)	[Pd] (mol%)	Conv.(%) <sup>b</sup>	Rto (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	24	2	83	
<b>2</b>	48	2	90	
<b>3<sup>d</sup></b>	24	2	60	
<b>4</b>	24	3	87	
<b>5<sup>e</sup></b>	24	3	100	84

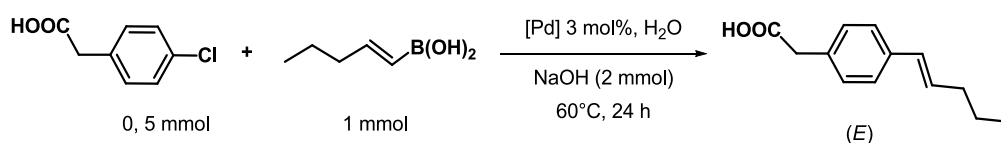
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: ArCl (0,5 mmol), ácido borónico (0,6 mmol), NaOH (1,5 mmol),  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (2-3 mol%) en 2 mL de agua fueron vigorosamente agitados bajo argón a 60 °C durante el tiempo indicado. <sup>b</sup>Conversión medida por integración en  $^1\text{H}$  RMN respecto al ArCl. <sup>c</sup>Rendimiento en producto aislado tras purificación. <sup>d</sup>0,8 mmol de ácido borónico. <sup>e</sup>1 mmol de ácido borónico y 2 mmol de NaOH.

En primer lugar, por comparar resultados, decidimos reproducir las condiciones optimizadas para nuestro anterior producto y se pudo comprobar que no obteníamos una conversión completa (entrada 1) por lo que se decidió aumentar el tiempo de reacción (entrada 2). Como la conversión tampoco fue completa, se pensó en modificar la estequiometría de la reacción (entrada 3) o incluso aumentar la carga de catalizador (entrada 4) no llegando a conseguir en ninguno de los casos una conversión superior. Sólo se alcanzó conversión completa cuando aumentamos a 1 mmol la cantidad de ácido borónico y la cantidad de NaOH a 2 mmol (entrada 5).

Es destacable, que empleando el ácido (*E*)-pentenilborónico, se obtiene exclusivamente el producto de SM, con total retención de la configuración, sin la formación de productos de homoacoplamiento (dienes) con excelente rendimiento en producto aislado, después de una sencilla purificación mediante lavados con agua. Se ha encontrado un resultado, similar en la bibliografía,<sup>[26]</sup> sin que se justifique claramente esta retención de la configuración.

#### Síntesis del ácido (*E*)-2-(4-(pent-1-en-1-il)fenil) acético.

Se preparó a partir del ácido 4-clorofenilacético y ácido (*E*)-1-pentenilborónico obteniendo una conversión del 100% y un rendimiento de producto aislado tras su purificación del 88%, en las condiciones optimizadas para producto anterior (esquema IV.13).

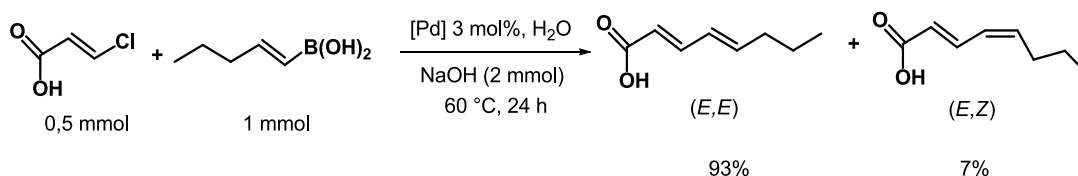


**Esquema IV.13.** Síntesis del ácido (*E*)-2-(4-(pent-1-en-1-il)fenil) acético.

#### Síntesis de (2*E*,4*E*)-octadienoico.

En esta serie de experimentos se quiso estudiar la formación de dienos y la posible conservación de la estereoquímica (*E*) al hacer reaccionar el ácido (*E*)-1-pentenilborónico con el ácido (*E*)-cloroacrílico (esquema IV.13). Utilizando las mismas condiciones optimizadas que en los apartados anteriores se alcanzó una completa conversión del ácido cloroacrílico. La

reacción produce una mezcla de los estereoisómeros (*E,E*) en un 93% y el (*E,Z*) en un 7%. La reacción fue repetida en varias ocasiones con el fin de confirmar la reproducibilidad de la misma, obteniendo un rendimiento en peso del 73%.



**Esquema IV.14.** Síntesis del ácido (*2E,4E*)-octadienoico.

### Resumen de resultados.

Como resumen, la tabla IV.9 recoge las condiciones de reacción optimizadas para cada uno de los sustratos y los rendimientos de producto aislado obtenidos para las familias de compuestos vinílicos descritos en este apartado.

**Tabla IV.9.** Síntesis de alquenos y dienos a través de la reacción de Suzuki.<sup>a</sup>

Nº	ArX	Ph-(OH) <sub>2</sub>	Producto	[Pd] mol%	Rto (%)
1				2	55
2				2	62
3				3	84
4				3	88
5				3	78

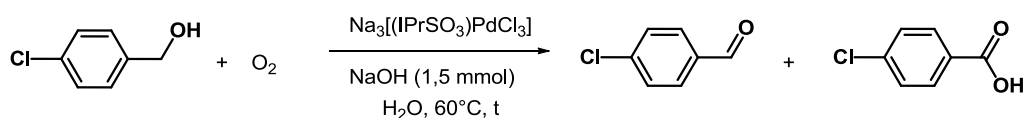
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: Clorovinilo ó cloroareno (0,5 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> ó ácido (*E*)-1-pentenilborónico (0,6-1 mmol), NaOH (1,5-2 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (2-3 mol%) en 2 mL de agua desoxigenada fueron vigorosamente agitados bajo argón a 60 °C durante 24 h.

#### IV.2.5. Reacciones consecutivas “one pot”: acoplamiento de SM seguido de oxidación del alcohol bencílico.

En los últimos años, las reacciones consecutivas en procesos denominados “one pot” han adquirido un interés creciente debido a que permiten la obtención de productos de forma selectiva, sin necesidad de aislar compuestos de reacción intermedios, facilitando así el protocolo de síntesis.<sup>[27]</sup> En la formación del bifenilo derivado del alcohol *p*-clorobencílico habíamos observado que si no se realizaba una degasificación exhaustiva del agua de reacción y de los reactivos, se observaba en los espectros de <sup>1</sup>H RMN (tabla IV.3, entrada 6) pequeñas cantidades de aldehído y el ácido carboxílico. Estos productos derivan de la oxidación aeróbica en una reacción catalizada por Pd en presencia de oxígeno.

Teniendo en cuenta estas observaciones, nos planteamos estudiar la viabilidad de encadenar el acoplamiento SM con la oxidación aeróbica del alcohol 4-fenilbencílico formado en una “one pot”. Con este fin, estudiamos inicialmente como modelo la oxidación del alcohol *p*-clorobencílico con aire u oxígeno (tabla IV.10).

**Tabla IV.10.** Oxidación aeróbica del alcohol 4-clorobencílico.<sup>a</sup>



Nº	Condiciones	t(h)	[Pd] (mol%)	Relación Alcohol:Aldehído:Ácido (%) <sup>b</sup>
1	Al aire	6	--	100:0:0
2	Al aire	6	1	78:22:0
3	O <sub>2</sub> 1,2 bar	6	1	56:24:20
4	Al aire	24	2	0:0:100

<sup>a</sup>Condiciones generales: ArCl (0,5 mmol), NaOH (1,5 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPrSO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (1-2 mol%) en 2 mL de agua sin degasificar, fueron vigorosamente agitados a 60 °C durante el tiempo y condiciones indicadas. <sup>b</sup>Relación de porcentajes obtenida por análisis en <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

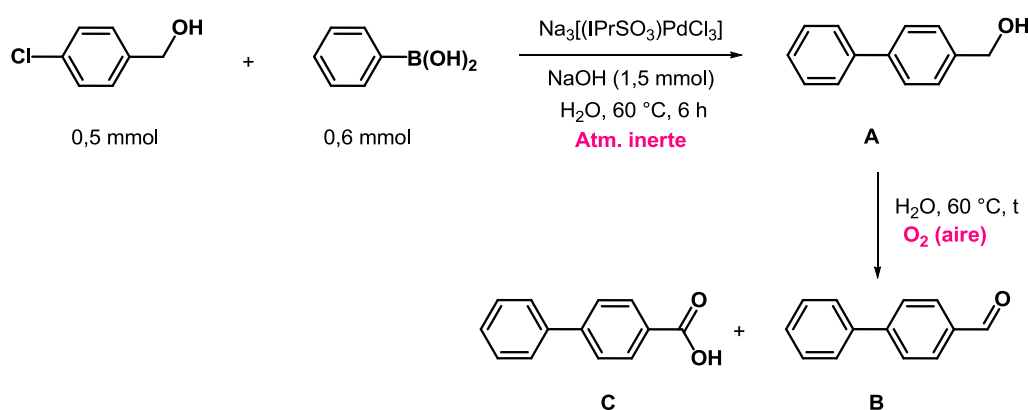
En primer lugar, se llevó a cabo un ensayo sin catalizador (entrada 1) que confirmó que la formación del 4-clorobenzaldehído deriva de un proceso catalizado por el metal. Seguidamente, se reprodujeron las condiciones utilizadas para el acoplamiento de Suzuki de este sustrato, aunque empleando condiciones aeróbicas (entrada 2). En estas condiciones, se obtuvo únicamente un 22% de conversión, aunque ésta fue selectiva en el aldehído.



Cuando se utilizó una atmósfera de 1,2 bar de oxígeno puro (entrada 3), la conversión aumentó hasta el 44%, aunque se obtuvo una mezcla de aldehído y ácido carboxílico. La vía más sencilla para obtener el ácido se consiguió trabajando con la ampolla abierta al aire a 60 °C pero adicionando el doble de carga de precatalizador y manteniendo la reacción bajo vigorosa agitación durante 24 h (entrada 4).

Tomando como punto de partida estos resultados, se decidió ensayar la preparación de 4-fenilbenzaldehído (**B**) y ácido 4-fenilbenzoico (**C**) por acoplamiento de SM entre el alcohol 4-clorobencílico y ácido fenilborónico seguido de la oxidación *in situ* del alcohol 4-fenilbencílico (**A**) así obtenido, sin necesidad de aislamiento previo. En la tabla IV.11 se resumen las diferentes pruebas realizadas para la obtención de los productos **B** y **C**.

**Tabla IV.11.** Oxidación aeróbica del alcohol 4-fenilbencílico (**A**).<sup>a</sup>



Entrada	t(h)	[Pd] (mol%)	Relación A:B:C (%) <sup>b</sup>
1	16	2	38:62:0
2	30	2	38:62:0
3	18	3	25:57:18
4	48	3	0:67:33
5 <sup>c</sup>	48	3	<5:95:<5

<sup>a</sup>Condiciones generales: agitación vigorosa bajo aire (ampolla abierta) a 60 °C durante el tiempo y condiciones indicadas. <sup>b</sup>Relación de porcentajes obtenida por análisis en <sup>1</sup>H RMN una vez elaborada la reacción. <sup>c</sup>0,51 mmol de ácido fenilborónico.

El primer paso (reacción de SM) se llevó a cabo en todos los casos bajo atmósfera inerte en las condiciones optimizadas anteriormente, aunque la concentración de catalizador se aumentó para incrementar la eficacia de la posterior oxidación aeróbica del alcohol. Una vez completada la reacción SM (6

h), el recipiente se abrió al aire y la agitación se prolongó durante el tiempo especificado en la tabla IV.11. En el primer ensayo, en el que se empleó una carga del 2 mol% de Pd, la oxidación se prolongó durante 16 h (entrada 1). Al no haber conversión completa, se aumentaron el tiempo de reacción (entrada 2) y la carga de catalizador (entrada 3), sin alcanzar en ningún caso la oxidación completa del alcohol. Ésta se completó aumentando tanto el tiempo de reacción (a 48 h) como la carga de catalizador (3 mol%), aunque generando una mezcla de aldehído y ácido (entrada 4). El proceso de oxidación tanto del alcohol bifenílico **A** como, sobre todo, del aldehído **B** es remarcablemente más lento que el de los respectivos compuestos clorofenílicos (alcohol 4-clorobencílico y 4-clorobenzaldehído; compárense, por ejemplo, las entradas 1 y 4 en la tabla IV.11 con la entrada 2 en la tabla IV.10). Este hecho es seguramente debido en gran medida a la insolubilidad de los compuestos bifenílicos en el medio de reacción, en el que precipitan. Este cambio en la cinética es, sin embargo, ventajoso ya que permite un mejor control de la selectividad de la reacción. De esta forma, se pudo obtener el aldehído **B** prácticamente puro, aunque para ello hubo que ajustar la cantidad de ácido fenilborónico utilizada a prácticamente la estequiométrica (entrada 5). La razón es que el ácido fenilborónico sin reaccionar se oxida en el segundo paso formando bifenilo y fenol como subproductos, lo que dificulta la purificación del producto deseado.

Es interesante destacar que con estas condiciones podemos obtener varios productos dependiendo de nuestras necesidades a partir del mismo sustrato. Cabe destacar la selectividad de nuestro sistema catalítico en medio acuoso hacia la formación del aldehído (**B**) y que no derive a la oxidación completa para dar el ácido (**C**) como ocurre en el caso del alcohol 4-clorobencílico (tabla IV.10, entrada 4). Como hemos señalado, este hecho puede atribuirse a la baja solubilidad del producto bifenílico **B** en el medio de reacción provocando que el agua, de cierta forma lo proteja de la oxidación completa hacia el ácido. Téngase en cuenta que la solubilidad del oxígeno en el agua es menor que en otros disolventes orgánicos, haciendo que el contacto del aldehído **B** con el aire, y por tanto con el oxígeno atmosférico, sea mucho menor.

### IV.3. Conclusiones

- ✓ Se ha llevado a cabo una serie de seguimientos de reacción que demuestran que bajo atmósfera inerte, la reacción de SM en D<sub>2</sub>O es más rápida que en mezclas D<sub>2</sub>O/*i*PrOD.
- ✓ La presencia de oxígeno en el medio de reacción ralentiza la reacción, siendo más acusado el efecto en mezclas D<sub>2</sub>O/*i*PrOD, debido a la mayor solubilidad del oxígeno en el alcohol isopropílico respecto al agua, facilitando el acoplamiento oxidativo del ácido fenilborónico antes que la reacción de SM.
- ✓ Todos los resultados obtenidos en tubo de RMN han sido extrapolados a escala de síntesis, siendo muy acusado el efecto del oxígeno e incluso de trazas de aire cuando se emplean mezclas H<sub>2</sub>O/*i*PrOH. En el caso de las reacciones llevadas a cabo en agua, sólo si hay una presión suficiente de oxígeno que facilite antes el acoplamiento oxidativo del ácido fenilborónico, no se produce SM, por tanto las reacciones se pueden efectuar sin problema al aire y en matraz cerrado con poco volumen muerto, sin prácticamente pérdidas en el rendimiento.
- ✓ El complejo Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] presenta una actividad notable en las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre cloroarenos y ácidos borónicos de distinta naturaleza llevadas a cabo sólo en agua.
- ✓ Se ha obtenido un protocolo sencillo y muy eficaz para la síntesis de diferentes familias de productos orgánicos: bifenilos, bifenilos heteroaromáticos, vinilos, y reacciones “one pot”, bajo condiciones de reacción moderadas independiente de la naturaleza de los sustratos empleados.
- ✓ La purificación de la mayoría de los productos obtenidos ha sido llevado a cabo por simples lavados de agua, facilitándose enormemente el aislamiento por simple filtración.

#### IV.4. Parte experimental.

##### IV.4.1. Seguimientos de reacción mediante $^1\text{H}$ RMN.

*Procedimiento general:* En una ampolla 10 mL se mezclaron ácido 4-cloro o 4-bromobenzoico (0,50 mmol), ácido fenilborónico (0,60 mmol), dioxano (0,50 mmol) en NaOD/D<sub>2</sub>O (0,38-1,90 M, 1,58 mL) o NaOD/D<sub>2</sub>O (0,78 mL, 1,92 M) e isopropanol deuterado (0,8 mL). Finalmente se adiciona Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,50  $\mu\text{L}$ , 0,42 mL de una disolución 1,20 mM en agua deuterada). A continuación se toma una alícuota de 0,30 mL que se transfiere a un tubo Young que contiene 0,30 mL de disolución de NaOD/D<sub>2</sub>O (0,30-1,5 M) a 0 °C. Seguidamente se calienta el tubo Young a 60 °C e inmediatamente se introduce en el espectrómetro de RMN de 500 MHz, previamente calibrado a 60 °C.

El método que se explica a continuación es el protocolo llevado a cabo en todos los seguimientos cinéticos. Una vez preparada la muestra e introducida en el equipo, se empieza a registrar automáticamente los datos cada 2 min durante 50 min y después, dependiendo de la muestra, cada 15 min, y finalmente cada 30 min durante 4-6 h. Pasado ese tiempo, si seguimos teniendo derivado halogenado sin reaccionar, para confirmar que la reacción prosigue y que puede llegar a conversión completa hacia la formación del ácido [1,1'-Bifenilo]-4-carboxílico se continúa la reacción en un baño de silicona a 60 °C y se toman medidas cada 30 min o 1 h dependiendo del ensayo. Se debe tener en cuenta que los espectros registrados a partir de ese momento ya se registran a t.a. y en un equipo de 300 MHz. De cualquier forma, la evolución de la reacción se determinó fácilmente por las integrales bien resueltas de los protones aromáticos del derivado halogenado respecto al patrón interno utilizado (1,4-dioxano).

Además, se debe tener en cuenta el periodo de toma de datos del equipo (pad = 120 seg, nt = 8, d1 = 1 seg y at = 3,28 seg) en las medidas realizadas cada 2 min, durante los primeros 50 min, para recalcular el tiempo de reacción y poder representarlo con precisión en nuestras gráficas, tal y como se detalla a continuación:

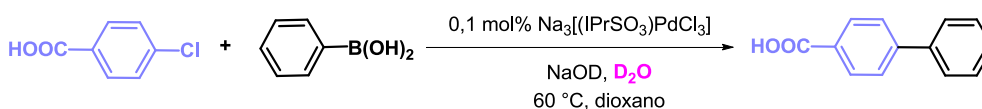
$t_0 = 0$ ,  $t_1 = \text{pad} + n t (d1 + at) - \frac{1}{2} n t (d1 + at)$ ,  $t_i = \text{pad} + i \cdot n t (d1 + at) - \frac{1}{2} n t (d1 + at)$   
siendo  $i = n^\circ$  de espectro

Esto no es necesario para las medidas realizadas en intervalos de tiempo mayores.

#### Efecto del oxígeno empleando sólo D<sub>2</sub>O. (Figura IV.1a)

Siguiendo el protocolo general se homogeneizó en una ampolla el ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (43  $\mu$ L, 0,50 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,42 mL de una disolución en agua deuterada 1,20 mM, 0,50  $\mu$ mol) y 1,58 mL (NaOD/D<sub>2</sub>O 0,95 M). Se tomó una alícuota de 0,30 mL que se transfirió a un tubo Young que contiene 0,30 mL de NaOD/D<sub>2</sub>O 0,75 M a 0 °C. Seguidamente, y cuando el equipo se calibró a 60 °C, se termostatóizó el tubo Young a 60 °C antes de introducirlo en el RMN de 500 MHz. Se prepararon tres muestras con las mismas concentraciones de sustratos pero diferentes condiciones de trabajo: un ensayo se realizó bajo atmósfera inerte y con las disoluciones desoxigenadas, otro bajo condiciones aeróbicas y con las disoluciones sin desoxigenar, y un tercer tubo se preparó como el segundo pero además al tubo Young previo vacío se le sometió a 0,5 bar de oxígeno (indicado sobre la presión atmosférica). En la tabla IV.12 se recogen las concentraciones y condiciones generales elegidas.

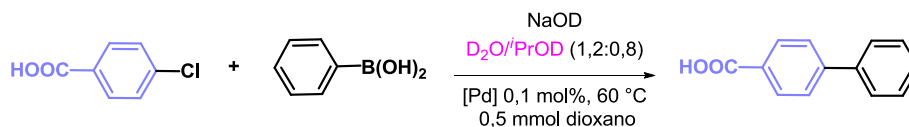
**Tabla IV.12.** Condiciones elegidas para la reacción de Suzuki en agua deuterada.



Muestra	[ArCl] (M)	[Ph-B(OH) <sub>2</sub> ] (M)	[NaOD] (M)
Ampolla (2 mL)	0,25	0,30	0,75
Tubo Young (0,60 mL)	0,13	0,15	0,75

**Efecto del oxígeno empleando mezclas D<sub>2</sub>O/<sup>i</sup>PrOD. (Figura IV.1b).**

Siguiendo el protocolo general se homogeneizó en una ampolla ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (43  $\mu$ L, 0,50 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,42 mL de una disolución en agua deuterada 1,20 mM, 0,50  $\mu$ mol), 0,78 mL (NaOD/D<sub>2</sub>O 1,92 M) y 0,80 mL de <sup>i</sup>PrOD. Se tomó una alícuota de 0,30 mL que se transfirió a un tubo Young que contenía 0,30 mL de NaOD/D<sub>2</sub>O 0,75 M a 0 °C. Seguidamente, y cuando se calibró a 60 °C el equipo para medir, se termostató el tubo Young a 60 °C antes de introducirlo en el RMN de 500 MHz. Se prepararon dos muestras con las mismas concentraciones de sustratos pero diferentes condiciones de trabajo: un ensayo se realizó bajo atmósfera inerte y con las disoluciones desoxigenadas. El segundo ensayo se llevó a cabo bajo condiciones aeróbicas y disoluciones sin desoxigenar, donde además al tubo Young previo vacío se le sometió a 0,5 bar de oxígeno (indicado sobre la presión atmosférica). En la tabla IV.13 se recogen las concentraciones y condiciones generales elegidas.

**Tabla IV.13.** Efecto del oxígeno en la reacción de SM empleando D<sub>2</sub>O/<sup>i</sup>PrOD.

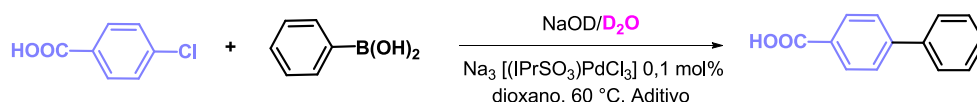
Muestra	[ArCl] (M)	[Ph-B(OH) <sub>2</sub> ] (M)	[NaOD] (M)
Ampolla (2 mL)	0,25	0,30	0,75
Tubo Young (0,60 mL)	0,13	0,15	0,75

**Efecto de la adición de sales. (Figura IV.3)**

Siguiendo el protocolo general en una ampolla bajo atmósfera inerte y con las disoluciones desoxigenadas se homogeneizó ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (43  $\mu$ L, 0,50 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,42 mL de una disolución en agua deuterada 1,20 mM, 0,50  $\mu$ mol) y 1,58 mL (NaOD/D<sub>2</sub>O 0,95 M). Se tomaron tres alícuotas de 0,30 mL que se transfirieron a tres tubos Young diferentes que contenían uno de ellos 0,30 mL de NaOD/D<sub>2</sub>O 0,75 M más 0,10 mL de D<sub>2</sub>O, otro 0,30 mL de NaOD/D<sub>2</sub>O 0,75 M más 0,10 mL de una disolución 1M de NaBr/D<sub>2</sub>O y el último 0,30 mL de NaOD/D<sub>2</sub>O 0,75 M más 0,10 mL de una

disolución 1M de NaF/D<sub>2</sub>O. Seguidamente, y cuando se calibró a 60 °C el equipo para medir, se termostató el tubo Young a 60 °C antes de introducirlo en el RMN de 500 MHz. El resto de tubos se congelaron a 0 °C hasta que pudieron ser medidos. En la tabla IV.14 se recogen las concentraciones utilizadas para cada ensayo.

**Tabla IV.14.** Estudio del efecto de la adición de sales.



Muestra	[ArCl] (M)	[Ph-B(OH) <sub>2</sub> ] (M)	[NaOD] (M)	Sal
Ampolla (Vt = 2 mL)	0,25	0,30	0,75	NO
Tubo Young (Vt = 0,70 mL) Ref	0,11	0,13	0,64	NO
Tubo Young (Vt = 0,70 mL) NaBr	0,11	0,13	0,64	NaBr 1M
Tubo Young (Vt = 0,70 mL) NaF	0,11	0,13	0,64	NaF 1M

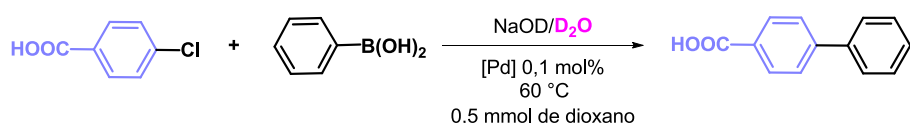
#### Influencia de la concentración de base (Figura IV.4)

Para el ensayo cinético de [NaOD] = 1,50M se sigue el protocolo general, y en una ampolla bajo atmósfera inerte y con las disoluciones desoxigenadas se homogeneizó ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (43 µL, 0,50 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,42 mL de una disolución en agua deuterada 1,20 mM, 0,50 µmol) y 1,58 mL (NaOD/D<sub>2</sub>O 1,90 M). Se tomó una alícuota de 0,30 mL que se transfirió a un tubo Young que contenía 0,30 mL de NaOD/D<sub>2</sub>O 1,50 M a 0 °C. Seguidamente, y cuando el equipo se calibró a 60 °C para medir, se termostató el tubo Young a 60 °C antes de introducirlo en el RMN de 500 MHz.

Para el ensayo cinético de [NaOD] = 0,30M se sigue el protocolo general, y en una ampolla bajo atmósfera inerte y con las disoluciones desoxigenadas se homogeneizó ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (43 µL, 0,50 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,42 mL de una disolución en agua deuterada 1,20 mM, 0,50 µmol) y 1,58 mL (NaOD/D<sub>2</sub>O 0,38 M). Se tomó una alícuota de 0,30 mL que se transfirió a un tubo Young que contenía 0,30 mL de NaOD/D<sub>2</sub>O 0,30 M a 0 °C. Seguidamente, y cuando se calibró a 60 °C el equipo para medir, se

termostató el tubo Young a 60 °C antes de introducirlo en el RMN de 500 MHz. Pasadas 5 h y al no verse evolución se continuó la reacción en un baño de silicona a 60 °C durante 24 h. Pasado ese tiempo se acidificó con HCl 3 M y se extrajo con acetato de etilo. Ambas fases se analizaron, en la fase acuosa no se observó nada y en la fase orgánica tenemos un 82% de producto respecto a las integrales del ArCl (se debe tener en cuenta que el 1,4-dioxano ya no nos serviría como patrón porque hemos evaporado la fase orgánica en el rotavapor y hemos podido eliminar parte del compuesto). En la tabla IV.16 se recoge las concentraciones empleadas en los diferentes ensayos

**Tabla IV.16.** Estudio de la influencia del pH en la velocidad de reacción



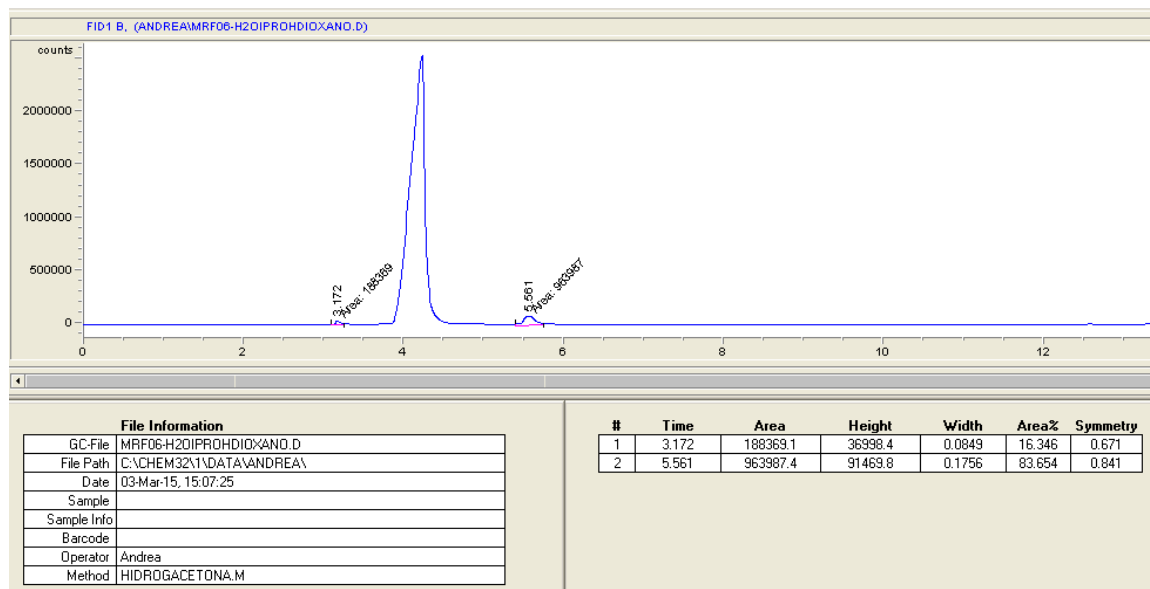
Muestra	[ArCl] (M)	[Ph-B(OH) <sub>2</sub> ] (M)	[NaOD] (M)
Tubo Young Ref.	0,25	0,30	0,75
Ampolla 1 (Vt = 2 mL)	0,25	0,30	1,50
Tubo Young 1 (Vt = 0,6 mL)	0,13	0,15	1,50
Ampolla 2 (Vt = 2 mL)	0,25	0,30	0,30
Tubo Young 2 (Vt = 0,6 mL)	0,123	0,15	0,30

#### IV.4.2. Oxidación del alcohol isopropílico a acetona en la reacción de SM.

En una ampolla bajo condiciones aeróbicas y con los disolventes sin desoxygenar, se adicionó ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,42 mL de una disolución en H<sub>2</sub>O 1,20 mM, 0,50 μmol) en 2 mL H<sub>2</sub>O:PrOH (1,2:0,8). A continuación, la reacción se conectó a la bala de oxígeno con una presión continua de 0,5 bar a 60 °C con agitación vigorosa. Una vez finalizada, se dejó enfriar y se adicionó dioxano (0,24 mmol, 20 μL) como patrón, se homogeneizó la muestra durante unos minutos a t.a. y se filtró con un filtro de teflón de 0,22 μm todo el crudo. Directamente del filtrado se tomó una alícuota de 10 μL que fue inyectada en el CG-FID (T inicial: 50 °C, t inicial: 3 min, rampa de temperatura 50-200 °C, 13 °C/min). Obteniendo como resultado, n<sub>acetona</sub> = 0.0697 mmol y TON = 14.



El cromatograma correspondiente al experimento se recoge en la figura IV.7., donde el primer pico corresponde a la acetona generada en la reacción, el segundo pico y más intenso es el alcohol isopropílico y el tercer y último pico corresponde al dioxano.



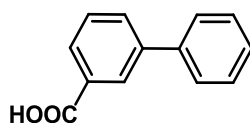
**Figura IV.7.** Cromatograma obtenido para la cuantificación de acetona.

#### IV.4.3. Síntesis de bifenilos.

Todos los reactivos fueron usados como se recibieron de las casas comerciales, salvo que se indique lo contrario. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron en espectrómetros Varian 300 Mercury, 300 Unity o 500 Unity Plus de los servicios analíticos de la UAH. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) son relativos al  $\text{SiMe}_4$  ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y fueron medidos con referencias internas de  $\text{DMSO}-d_6$  y  $\text{CDCl}_3$  ( $^{13}\text{C}$  y resonancias residuales de  $^1\text{H}$ ). Las multiplicidades se indican como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), sept (septuplete), m (multiplete). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercios. Para los productos sintetizados no descritos se realizaron, en los servicios interdepartamentales de la Universidad Autónoma de Madrid (SIDI), los análisis de espectrometría de masas (EM) por la técnica de electrospray (ESI), en modo de detección de iones negativos, en un espectrómetro de masas con analizador híbrido QTOF, modelo QSTAR pulsar i de la casa comercial ABSciex. Los resultados se presentan como  $m/z$  (intensidad relativa al pico base = 100).

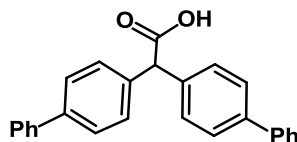
*Procedimiento general:* En una ampolla bajo atmosfera inerte se hicieron reaccionar una mezcla de cloruro de arilo (0,50 mmol) con el ácido borónico (0,60 mmol ó 1,20 mmol), NaOH (1,50-2 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPrSO}_3)\text{PdCl}_3]$  (0,1-2 mol%) en 2 mL de agua previamente desoxigenada a 60 °C con agitación vigorosa durante el tiempo de reacción estipulado (6-24 h). Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar y se acidificó con una disolución HCl 3 M. A continuación, se extrajo con acetato de etilo ( $3 \times 20$  mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras separar por filtración el agente desecante, el disolvente se evaporó en el rotavapor a 40 °C. Finalmente, se analizó el crudo de reacción por  $^1\text{H}$  RMN. La purificación del producto, salvo que se indique lo contrario, se llevó a cabo mediante filtración y lavados con agua destilada.

**Ácido [1,1'-bifenilo]-3-carboxílico (Tabla IV.3., entrada 1).**<sup>[28]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (1,58 mL), ácido 3-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (0,42 mL de una disolución en agua 1,20 mM, 0,50  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (94 mg, 95%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,35-7,40 (m, Ph-H, 1H) 7,45 (t,  $^3J = 6,9$  Hz, Ph-H, 2H), 7,55 (t,  $^3J = 7,8$  Hz, Ar-H, 1H), 7,63 (d,  $^3J = 7,2$  Hz, Ph-H, 2H), 7,84 (d,  $^3J = 7,9$  Hz, Ar-H, 1H), 8,10 (d,  $^3J = 7,8$  Hz, Ph-H, 1H), 8,35 ( $s_{\text{ancho}}$ , Ar-H, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  127,2 (CH-Ph  $\times$  2), 127,8 (CH-Ph)128,8 (CH-Ph  $\times$  2), 129,9 (CH-Ar  $\times$  2), 129,8 (CH-Ar), 132,5 (CH-Ar), 129,8 (C-Ar), 139,9, 141,6 (C-Ph, C-Ar), 172,2 (COOH).

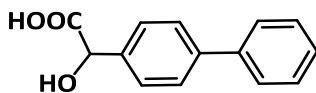


**Ácido 2,2-di([1,1'-bifenilo]-4-il)acético (Tabla IV.3., entrada 2).**<sup>[29]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (154 mg, 1,20 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2 mmol), agua (2 mL), ácido bis(4-clorofenil)acético (141 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (125 mg, 69%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  4,89 (s, CH, 1H), 7,17-7,19 (m,  $4 \times \text{CH-Ar}$ , 4H), 7,26-7,30 (m,  $6 \times \text{CH-Ar}$ , 6H), 7,33-7,35 (m,  $4 \times \text{CH-Ar}$ , 4H), 7,38-7,37 m,  $4 \times \text{CH-Ar}$ , 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN

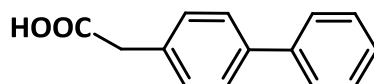
(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  56,9 (CH), 127,0 (CH-Ar  $\times$  4), 127,2 (CH-Ar  $\times$  2), 127,3 (CH-Ar  $\times$  4), 128,7 (CH-Ar  $\times$  4), 129,1 (CH-Ar  $\times$  4), 137,6 (C-Ar  $\times$  2), 140,1 (C-Ar  $\times$  2), 140,5 (C-Ar  $\times$  2), 177,2 (COOH).



**Ácido 4-fenilmandélico (Tabla IV.3., entrada 3).**<sup>[30]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido 4-cloromandélico (96 mg, 0,50 mmol) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (4 mg, 5  $\mu$ mol) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (110 mg, 95%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  5,07 (s, CH, 1H), 5,89 (s<sub>ancho</sub>, OH, 1H), 7,35-7,37 (m, Ph-H, 1H), 7,43-7,50 (m, Ph-H, 4H), 7,62-7,66 (m, Ar-H, 4H), 12,63 (COOH). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):  $\delta$  71,6 (CH), 126,0 (2  $\times$  CH-Ar), 126,1 (2  $\times$  CH-Ar), 126,7 (2  $\times$  CH-Ph), 126,9 (CH-Ph), 128,4 (2  $\times$  CH-Ph), 138,9, 139,0, 139,4 (C-Ar, C-Ar, C-Ph), 173,5 (COOH).

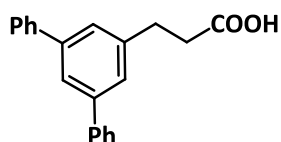


**Ácido 4-bifenilacético (Tabla IV.3., entrada 4).**<sup>[31]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido 4-clorofenilacético (85 mg, 0,50 mmol) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (2 mg, 2,50  $\mu$ mol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado. (125 mg, 78%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3,60 (s, CH<sub>2</sub>, 2H), 7,32-7,36 (m, Ph-H, 3H), 7,45-7,47 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, Ph-H, 2H), 7,58-7,65 (m, Ar-H, 4H), 12,35 (COOH). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):  $\delta$  40,6 (CH<sub>2</sub>), 127,8 (2  $\times$  CH-Ph), 127,3 (CH-Ph), 127,4 (2  $\times$  CH-Ar), 128,8, 129,8 (2  $\times$  CH-Ph, 2  $\times$  CH-Ar), 132,2 (C-Ar), 140,7, 140,4 (C-Ar, C-Ph), 177,4 (COOH).

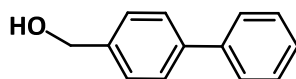


**Ácido 3-([1,1':3',1''-terfenilo]-5'-il)propanoico (Tabla IV.3., entrada 5).**

Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (154 mg, 1,20 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2 mmol), agua (2 mL), ácido 3-(3,5-diclorofenil) propiónico (113 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (110 mg, 73%). P.f. 123-124 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  2,65 (t,  $^3J = 7,7$  Hz,  $\text{CH}_2$ , 2H), 2,96 (t,  $^3J = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_2$ , 2H), 7,34-7,39 (m, Ar-H, 3H), 7,44-7,51 (m, Ph-H, 5H), 7,70-7,75 (m, Ph-H, 5H), 12,15 (COOH).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  30,0 ( $\text{CH}_2$ ), 34,7 ( $\text{CH}_2$ ), 122,5 (CH-Ar), 125,5 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 126,4 ( $2 \times \text{CH-Ph}$ ), 127,0 (CH-Ph), 128,3 ( $2 \times \text{CH-Ph}$ ), 139,7, 140,4, 141,7 ( $2 \times \text{C-Ar}$ , C-Ph), 173,4 (COOH). ESI-MS (ion negativo, MeOH)  $m/z$ : 301,1238  $[\text{M-H}]^-$  (calc. 301,1234) 100%.

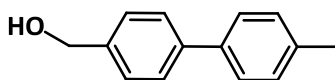


**[1,1'-Bifenilo]-4-metanol (Tabla IV.3., entrada 6).**<sup>[32]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), alcohol 4-clorobencílico (71 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (55 mg, 60%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  4,53 (d,  $^3J = 5,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ , 2H), 5,21 (t,  $^3J = 5,6$  Hz, OH, 1H), 7,31-7,47 (m, Ph-H, 5H), 7,58-7,65 (m, Ar-H, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  62,1 ( $\text{CH}_2$ ), 125,9 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 126,0 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 126,5 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 126,7 (CH-Ar), 128,4 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 138,0 (C-Ar), 139,6 (C-Ar), 141,3 (C-Ar).



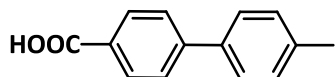
**4'-Metil-[1,1'-bifenilo]-4-metanol (Tabla IV.3., entrada 7).**<sup>[33]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido 4-tolilborónico (82 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), alcohol 4-clorobencílico (71 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (65 mg, 66%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  2,33 (s,

CH<sub>3</sub>, 1H), 4,52 (s, CH<sub>2</sub>, 2H), 5,19 (s, OH, 1H), 7,26 (d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, Ar-H, 2H), 7,38 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, Ar-H, 2H), 7,53-7,60 (m, Ar-H, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 20,2 (CH<sub>3</sub>), 61,1 (CH<sub>2</sub>), 125,6 (2 × CH-Ar), 125,9 (2 × CH-Ar), 126,5 (2 × CH-Ar), 129,9 (2 × CH-Ar), 136,0 (C-Ar), 136,7 (C-Ar), 138,0 (C-Ar), 140,9 (C-Ar).



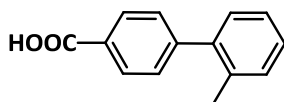
**Ácido 4'-metil-[1,1'-bifenilo]-4-carboxílico (Tabla IV.3., entrada 8).**<sup>[34]</sup>

Siguiendo el protocolo general, ácido 4-tolilborónico (82 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (1,58 mL), ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,42 mL de una disolución en agua 1,20 mM, 0,50 μmol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (87 mg, 91%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 2,35 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 7,30 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, Ar-H, 2H), 7,62 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, Ar-H, 2H), 7,76 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, Ar-H, 2H), 8,00 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, Ar-H, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 20,2 (CH<sub>3</sub>), 125,9 (2 × CH-Ar), 126,3 (2 × CH-Ar), 129,0 (C-Ar), 129,2 (2 × CH-Ar), 129,4 (2 × CH-Ar), 135,6, 137,2, 143,6 (3 × C-Ar), 166,7 (COOH).



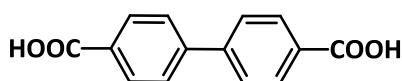
**Ácido 2'-metil-[1,1'-bifenilo]-4-carboxílico (Tabla IV.3., entrada 9).**<sup>[35]</sup>

Siguiendo el protocolo general, ácido 2-metilfenilborónico (82 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (1,58 mL), ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (0,42 mL de una disolución en agua 1,20 mM, 0,50 μmol) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (88 mg, 92%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 2,22 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 7,21-7,34 (m, Ar-H, 4H), 7,46 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, Ar-H, 2H), 7,99 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, Ar-H, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 19,6 (CH<sub>3</sub>), 125,6 (CH-Ar), 127,4 (C-Ar), 128,7 (4 × CH-Ar), 128,9 (CH-Ar), 130,0 (CH-Ar), 134,2, 139,8, 145,2 (3 × C-Ar), 166,7 (COOH).

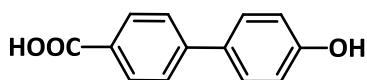


**Ácido [1,1'-bifenilo]-4,4'-dicarboxílico (Tabla IV.3., entrada 10).**<sup>[36]</sup>

Siguiendo el protocolo general, ácido 4-carboxifenilborónico (100 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (100 mg, 83%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,87 (d,  $^3J = 8,7$  Hz, Ar-*H*, 4H), 8,04 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, Ar-*H*, 4H), 13,04 (s, COOH, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  126,7 (4  $\times$  CH-Ar), 129,5 (4  $\times$  CH-Ar), 129,9 (C-Ar), 142,6 (C-Ar), 166,5 (COOH).

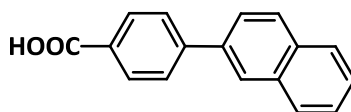
**Ácido 4'-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-4-carboxílico (Tabla IV.3., entrada 11).**<sup>[37]</sup>

Siguiendo el protocolo general, ácido 4-hidroxifenilborónico (85 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (2 mg, 2,50  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido beige resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (90 mg, 84%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  6,86 (d,  $^3J = 8,8$  Hz, Ar-*H*, 2H), 7,56 (d,  $^3J = 8,8$  Hz, Ar-*H*, 2H), 7,70 (d,  $^3J = 8,3$  Hz, Ar-*H*, 2H), 7,95 (d,  $^3J = 8,3$  Hz, Ar-*H*, 2H), 9,69 (s, OH, 1H), 12,84 (s, COOH, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  115,3 (2  $\times$  CH-Ar), 125,3 (2  $\times$  CH-Ar), 127,6 (2  $\times$  CH-Ar), 128,0, 129,1 (2  $\times$  C-Ar), 129,4 (2  $\times$  CH-Ar), 143,8 (C-Ar), 157,4 (C-Ar), 166,7 (COOH).

**Ácido 4-(2-naftil)benzoico (Tabla IV.3., entrada 12).**<sup>[38]</sup>

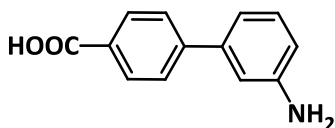
Siguiendo el protocolo general, ácido 2-naftilborónico (103 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (2 mg, 2,50  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido beige resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (118 mg, 95%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,52-7,58 (m, 2H), 7,88-7,97 (m, 4H), 8,01-8,07 (m, 4H), 8,31-8,32 (m, 1H), 13,01 (s, COOH, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  124,4 (CH-Nf), 125,4 (CH-Nf), 126,1 (CH-Nf), 126,6 (2  $\times$  CH-Ar), 127,0 (CH-Nf), 127,9 (CH-

Nf), 128,2 (CH-Nf), 129,5 ( $2 \times$  CH-Ar), 132,1 (C-Nf), 132,7 (C-Nf), 135,8 (C-Ar), 143,6 (C-Ar), 166,7 (COOH).

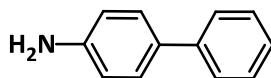


**Ácido 3'-amino-[1,1'-bifenilo]-4-carboxílico (Tabla IV.3., entrada 13).**<sup>[39]</sup>

Siguiendo el protocolo general, ácido 3-aminofenilborónico (106 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (8 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido beige resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (80 mg, 75%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,41 (d,  $^3J = 8,1$  Hz, Ar-H, 1H), 7,59 (t,  $^3J = 7,8$  Hz, Ar-H, 1H), 7,70-7,78 (m,  $4 \times$  Ar-H, 4H), 8,06 (d,  $^3J = 8,1$  Hz, Ar-H, 2H), 10,30 ( $s_{\text{ancho}}$ ,  $\text{NH}_2$ , 2H),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  120,6 (CH-Ar), 122,0 (C-Ar), 125,4 (C-Ar), 126,4 ( $2 \times$  CH-Ar), 129,7 ( $2 \times$  CH-Ar), 129,8 (CH-Ar), 130,0 (CH-Ar), 133,4 (C-Ar), 139,9 (CH-Ar), 142,5 (C-Ar), 166,5 (COOH).



**4-Amino-[1,1'-bifenilo] (Tabla IV.3., entrada 14).**<sup>[40]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), 4-cloroanilina (64 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (8 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) en agua:PrOH (1,2:0,8 mL), se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido beige resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (70 mg, 83%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,71 ( $s_{\text{ancho}}$ ,  $\text{NH}_2$ , 2H), 6,74 (d,  $^3J = 8,5$  Hz, Ar-H, 1H), 7,23-7,27 (m, Ar-H, 1H), 7,35-7,41 (m,  $4 \times$  Ar-H, 4H), 7,52 (d,  $^3J = 7,9$  Hz, Ar-H, 2H),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  115,4 ( $2 \times$  CH-Ar), 126,2 (CH-Ar), 126,4 ( $2 \times$  CH-Ar), 128,0 ( $2 \times$  CH-Ar), 128,6 ( $2 \times$  CH-Ar), 131,6 (C-Ar), 141,1 (C-Ar), 145,8 (C-Ar).

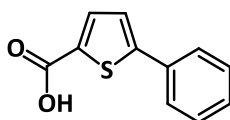


#### IV.4.4. Síntesis de derivados heterocíclicos.

*Procedimiento general:* Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte y con el agua desgasificada previamente. Se hizo reaccionar una mezcla del cloruro de heteroarilo (0,50 mmol) con el ácido borónico (0,60 mmol), NaOH (1,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (2-3 mol%) en 2 mL de agua a 60 °C con agitación vigorosa durante 6-24 h. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar y se acidificó con una disolución HCl 3 M. A continuación, se extrajo con acetato de etilo ( $3 \times 20$  mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras separar por filtración el agente desecante, el disolvente se evaporó en el rotavapor a 40 °C. Finalmente, se analizó el crudo de reacción por  $^1\text{H}$  RMN. La purificación del producto, salvo que se indique lo contrario, se llevó a cabo mediante filtración y lavados con agua.

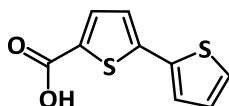
Los productos de acoplamiento sintetizados en este trabajo se encuentran descritos en la bibliografía. Por ese motivo, se caracterizaron únicamente por  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN.

**Ácido 5-fenil-2-tiofenocarboxílico (Tabla IV.5., entrada 1).**<sup>[41]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (1,58 mL), ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (83 mg, 0,50 mmol) o ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (103 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (0,42 mL de una disolución en agua 1,20 mM, 0,50  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido amarillo resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (90 mg, 88% y 95 mg, 93% para el caso del cloroderivado y bromoderivado respectivamente).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,31 (d,  $^3J = 4,1$  Hz, Tio-*H*, 1H), 7,36-7,45 (m,  $3 \times \text{Ph-H}$ , 3H), 7,62-7,66 (m,  $2 \times \text{Ph-H}$  2H), 7,85 (d,  $^3J = 4,1$  Hz, Tio-*H*, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  123,9 (CH-Ph), 126,3 ( $2 \times \text{CH-Ph}$ ), 129,1 (CH-Tio), 129,2 ( $2 \times \text{CH-Ph}$ ), 131,1 (C-Tio), 133,2 (C-Ph), 136,0 (CH-Tio), 153,0 (C-Tio), 167,0 (COOH).

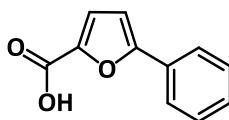




**Ácido [2,2'-bitiofeno]-5-carboxílico (Tabla IV.5., entrada 2).**<sup>[42]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido tiofeno-2-borónico (79 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (83 mg, 0,50 mmol) ó ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (103 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido amarillo resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (80 mg, 76% y 85 mg, 81% para el caso del cloroderivado y bromoderivado respectivamente).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7,04-7,06 (m, Tio-*H*, 1H), 7,15 (d,  $^3J = 3,9$  Hz, Tio-*H*, 1H), 7,30-7,32 (m, 2  $\times$  Tio-*H*, 2H), 7,77 (d,  $^3J = 3,7$  Hz, Tio-*H*, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  124,2 (CH-Tio), 125,6 (CH-Tio), 126,5 (CH-Tio), 128,2 (CH-Tio), 130,3 (C-Tio), 135,9 (CH-Tio), 136,1 (C-Tio), 145,9 (C-Tio), 166,9 (COOH).

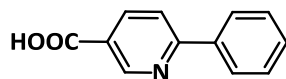


**Ácido 5-fenilfurano-2-carboxílico (Tabla IV.5., entrada 3).**<sup>[43]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido 5-bromofurano-2-carboxílico (95 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (2 mg, 2,50  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido amarillo resultante se purificó en columna de gel de sílice y en la mezcla hexano:AcOEt (8:2) (66 mg, 70%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,14 (d,  $^3J = 3,4$  Hz, Fur-*H*, 1H), 7,31 (d,  $^3J = 3,4$  Hz, Fur-*H*, 1H), 7,38-7,41 (m, Ph-*H*, 1H), 7,45-7,50 (m, 2  $\times$  Ph-*H*, 2H), 7,81-7,83 (m, 2  $\times$  Ph-*H*, 2H), 13,13 ( $s_{\text{ancho}}$ , COOH, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  107,2 (CH-Fur), 122,3 (CH-Fur), 125,0 (2  $\times$  CH-Ph), 128,9 (2  $\times$  CH-Ph), 129,2 (C-Ph), 129,3 (CH-Ph), 142,7 (C-Fur), 158,7 (C-Fur), 163,5 (COOH).

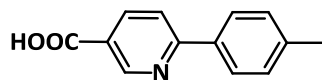


**Ácido 6-fenilnicotínico (Tabla IV.5, entrada 4).**<sup>[44]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (1,58 mL), ácido 6-cloronicotínico (79 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (0,42 mL de una disolución en agua 1,20 mM, 0,50  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante recristalización en diétil éter (80 mg, 80%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300

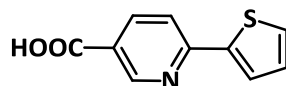
MHz):  $\delta$ ,7,53-7,50 (m,  $3 \times \text{Ph-H}$ , 3H), 8,10-8,17 (m,  $\text{py-H}$ ,  $2 \times \text{Ph-H}$ , 3H), 8,31-8,33 (m,  $\text{py-H}$ , 1H), 9,14 (s,  $\text{py-H}$ , 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  119,5 (CH-py), 124,6 (C-py), 126,6 ( $2 \times \text{CH-Ph}$ ), 128,4 ( $2 \times \text{CH-Ph}$ ), 129,5 (CH-Ph), 137,1 (C-Ph), 137,6 (CH-py), 149,9 (CH-py), 158,8 (C-py), 165,7 (COOH).



**Ácido 6-tolilnicotínico (Tabla IV.5., entrada 5).**<sup>[45]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido *p*-tolilborónico (84 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (1,58 mL), ácido 6-cloronicotínico (79 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (0,42 mL de una disolución en agua 1,20 mM, 0,50  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 6 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante recristalización en diétil éter (84 mg, 79%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  2,36 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 7,33 (d,  $^3J = 8,1$  Hz,  $2 \times \text{Ph-H}$ , 2H), 8,05 (d,  $^3J = 8,1$  Hz,  $2 \times \text{Ph-H}$ ,  $\text{py-H}$ , 3H), 8,30 (dd,  $^4J = 2,2$  Hz,  $^3J = 8,4$  Hz,  $\text{py-H}$ , 1H), 9,10 (d,  $^4J = 1,9$  Hz,  $\text{py-H}$ , 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  20,4 ( $\text{CH}_3$ ), 119,0 (CH-py), 124,3 (C-py), 126,5 ( $2 \times \text{CH-Ph}$ ), 129,0 ( $2 \times \text{CH-Ph}$ ), 134,4 (C-Ph), 137,5 (CH-py), 139,33 (C-Ph), 149,9 (CH-py), 158,8 (C-py), 165,8 (COOH).



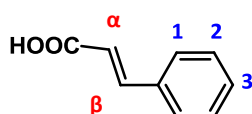
**Ácido 6-(2-tiofenil)nicotínico (Tabla IV.5., entrada 6).**<sup>[46]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido tiofeno-2-borónico (79 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido 6-cloronicotínico (79 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido amarillo resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (95 mg, 90%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,21 (t,  $^3J = 3,8$  Hz, Tio-H, 1H), 7,75 (d,  $^3J = 5,1$  Hz, Tio-H, 1H), 7,94 (d,  $^3J = 3,6$  Hz, Tio-H, 1H), 8,03 (d,  $^3J = 8,5$  Hz,  $\text{py-H}$ , 1H), 8,23-8,27 (m,  $\text{py-H}$ , 1H), 9,98 (s,  $\text{py-H}$ , 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  117,8 (CH-py), 124,1 (C-py), 126,7 (CH-tio), 128,3 (CH-tio), 129,8 (CH-tio), 137,4 (CH-py), 142,9 (C-tio), 149,9 (CH-py), 154,5 (C-py), 165,5 (COOH).



#### IV.4.5. Síntesis de compuestos vinílicos.

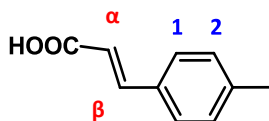
*Procedimiento general:* Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte y el agua desgasificada previamente. Se hicieron reaccionar una mezcla de cloruro de vinilo o cloruro de arilo (0,50 mmol) con el ácido borónico (0,60-1 mmol), NaOH (1,50-2 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (2-3 mol%) en 2 mL de agua a 60 °C con agitación vigorosa durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar y se acidificó con una disolución HCl 3 M. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras separar por filtración el agente desecante, el disolvente se evaporó en el rotavapor a 40°C. Finalmente, se analizó el crudo de reacción por  $^1\text{H}$  RMN. La purificación del producto, salvo que se indique lo contrario, se llevó a cabo mediante filtración y lavados con agua.

**Ácido (*E*)-cinámico (Tabla IV.9., entrada 1).**<sup>[47]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido (*E*)-cloroacrílico (53 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (8 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido resultante se purificó mediante recristalización en agua/etanol (8:2) en caliente (41 mg, 55%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  6,53 (*d*,  $^3J = 16$  Hz,  $H_\alpha$ ), 7,39-7,42 (*m*,  $2 \times H_2$  y  $H_3$ , 3H), 7,59 (*d*,  $^3J = 16$  Hz,  $H_\beta$ ), 7,66-7,69 (*m*,  $2 \times H_1$ , 2H), 12,40 (*s*, COOH, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  118,7 ( $\text{CH}_\alpha$ ), 127,7 ( $2 \times \text{CH-Ph}$ ), 128,4 ( $2 \times \text{CH-Ph}$ ), 129,8 ( $\text{CH-Ph}$ ), 133,7 ( $\text{C-Ph}$ ), 143,5 ( $\text{CH}_\beta$ ), 167,1 (COOH).

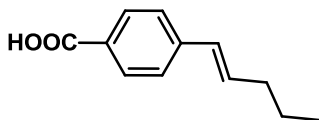


**Ácido 4-metil-(*E*)-cinámico (Tabla IV.9., entrada 2).**<sup>[47]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido *p*-tolilborónico (84 mg, 0,60 mmol), hidróxido de sodio (61 mg, 1,50 mmol), agua (2 mL), ácido (*E*)-cloroacrílico (53 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPrSO}_3)\text{PdCl}_3]$  (8 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en mezcla hexano:AcOEt (8:2) (50 mg, 62%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  6,40 (*d*,  $^3J = 15,7$  Hz,  $H_\alpha$ , 1H), 7,20 (*d*,  $^3J = 7,6$  Hz,  $2 \times H_1$ , 2H), 7,44 (*d*,  $^3J = 7,6$  Hz,  $2 \times H_2$ , 2H), 7,75 (*d*,  $^3J = 15,7$  Hz,  $H_\beta$ , 1H). En  $\text{DMSO-}d_6$  se observa a 12,32

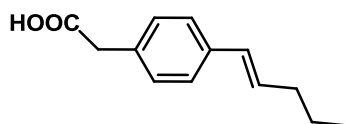
(s, COOH, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  20,5 ( $\text{CH}_3$ ), 117,6 ( $\text{CH}_\alpha$ ), 127,7 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 129,0 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 131,0 ( $\text{C-Ar}$ ), 139,6 ( $\text{C-Ar}$ ), 143,4 ( $\text{CH}_\beta$ ), 167,2 (COOH).



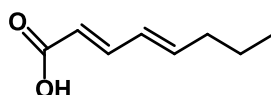
**Ácido (E)-4-(pent-1-en-1-il)benzoico (Tabla IV.9., entrada 3).**<sup>[48]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido 1-pentenilborónico (116 mg, 1 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2 mmol), agua (2 mL), ácido 4-clorobenzoico (78 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (12 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (80 mg, 84%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  0,95 (t,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_3$ , 3H), 1,48-1,53 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 2,19-2,23 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 6,39-6,43 (m,  $2 \times \text{H}_{\text{vinilo}}$ , 2H), 7,41 (d,  $^3J = 8,4$  Hz,  $2 \times \text{CH-Ar}$ , 2H), 8,02 (d,  $^3J = 8,3$  Hz,  $2 \times \text{CH-Ar}$ , 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  13,8 ( $\text{CH}_3$ ), 22,3 ( $\text{CH}_2$ ), 35,2 ( $\text{CH}_2$ ), 125,8 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 127,3 ( $\text{C-Ar}$ ), 129,1 ( $\text{CH}_{\text{vinilo}}$ ), 130,5 ( $2 \times \text{CH-Ar}$ ), 134,5 ( $\text{CH}_{\text{vinilo}}$ ), 143,3 ( $\text{C-Ar}$ ), 171,7 (COOH).



**Ácido (E)-2-(4-(pent-1-en-1-il)fenil)acético (Tabla IV.9., entrada 4).** Siguiendo el protocolo general, ácido 1-pentenilborónico (116 mg, 1 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2 mmol), agua (2 mL), ácido 4-clorofenilacético (85 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (12 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado (90 mg, 88%). P.f. 90-92 °C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0,90 (t,  $\text{CH}_3$ , 3H), 1,40-1,47 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 2,10-2,15 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3,51 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H), 6,19-6,39 (m,  $2 \times \text{H}_{\text{vinilo}}$ , 2H), 7,17 (d,  $^3J = 7,6$  Hz,  $2 \times \text{CH-Ar}$ , 2H), 7,30 (d,  $^3J = 7,6$  Hz,  $2 \times \text{CH-Ar}$ , 2H), 12,28 (s, COOH, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  13,1 ( $\text{CH}_3$ ), 21,5 ( $\text{CH}_2$ ), 34,0 ( $\text{CH}_2$ ), 39,8 ( $\text{CH}_2$ ), 125,2 ( $\text{CH-Ar}$ ), 128,9 ( $\text{CH}_{\text{vinilo}}$ ), 129,0 ( $\text{CH-Ar}$ ), 129,7 ( $\text{CH}_{\text{vinilo}}$ ), 133,1 ( $\text{C-Ar}$ ), 135,2 ( $\text{C-Ar}$ ), 172,1 (-COOH). ESI-MS (ion negativo, MeOH)  $m/z$ : 203,1063 [ $\text{M-H}$ ] $^-$  (calc. 203,1077) 12%, 159,1175 [ $\text{M-COOH}$ ] $^-$  (calc. 159,1179) 100%



**Ácido (2E,4E)-octadienoico (Tabla IV.9., entrada 5).**<sup>[49]</sup> Siguiendo el protocolo general, ácido 1-pentenilborónico (116 mg, 1 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2 mmol), agua (2 mL), ácido (*E*)-cloroacrílico (53 mg, 0,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (12 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) se agitaron durante 24 h a 60 °C. El sólido blanco resultante se purificó mediante filtración, lavándose varias veces con agua y posterior secado, obteniéndose una mezcla de isómeros (*E,E*)/(*E,Z*) (93:7) respectivamente (55 mg, 78%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  0,88 (t,  $^3J = 7,3$  Hz,  $\text{CH}_3$ , 3H), 1,36-1,43 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 2,09-2,13 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 5,78, (d,  $^3J = 15,3$  Hz,  $H_2$ , 1H), 6,16-6,28, (m,  $H_4$  y  $H_5$ , 2H), 7,14 (dd,  $^4J = 10$  Hz,  $^3J = 15,3$  Hz,  $H_3$ , 1H), 12,15 (s,  $\text{COOH}$ , 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz):  $\delta$  13,0 ( $\text{CH}_3$ ), 20,9 ( $\text{CH}_2$ ), 37,4 ( $\text{CH}_2$ ), 119,6 ( $\text{C}_2$ ), 128,0 ( $\text{C}_4$ ), 143,4, 144,0 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_5$ ), 167,2 ( $\text{COOH}$ ).



#### IV.4.6 Reacciones consecutivas “one pot”: acoplamiento de SM seguido de oxidación del alcohol bencílico.

Procedimiento general: En una ampolla bajo atmósfera inerte se hicieron reaccionar una mezcla de alcohol 4-clorobencílico (0,50 mmol) con el ácido fenilborónico (0,51 mmol o 0,60 mmol), NaOH (1,50 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPrSO}_3)\text{PdCl}_3]$  (2-3 mol%) en 2 mL de agua desoxigenada a 60 °C con agitación vigorosa durante 6 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se abrió la ampolla y la mezcla se mantuvo a 60 °C con agitación durante el tiempo estipulado (16-48 h). Finalmente se dejó enfriar y se acidificó con una disolución HCl 3 M. A continuación, se extrajo con acetato de etilo ( $3 \times 20$  mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras separar por filtración el agente desecante, el disolvente se evaporó en el rotavapor a 40 °C. Finalmente, se analizó el crudo de reacción por  $^1\text{H}$  RMN midiendo las conversiones por integración de los valores relativos de los productos obtenidos. En nuestro caso, [1,1'-bifenilo]-4-metanol, [1,1'-bifenilo]-4-

benzaldehído, y ácido [1,1'-bifenilo]-4-carboxílico que se nombrarán como **A**, **B** y **C** respectivamente.

**Tabla IV.11., entrada 1:** siguiendo el método general, alcohol 4-clorobencílico (71 mg, 0,5 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), NaOH (61 mg, 1,50 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (8 mg, 10 μmol) se agitaron a 60 °C bajo atmósfera inerte durante 6 h. A continuación, se abrió la ampolla y permaneció bajo agitación vigorosa a 60 °C durante 16 h. Relación **A:B:C**, 38:62:0%.

**Tabla IV.11., entrada 2:** siguiendo el método general, alcohol 4-clorobencílico (71 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), NaOH (61 mg, 1,50 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (8 mg, 10 μmol) se agitaron a 60 °C bajo atmósfera inerte durante 6 h. A continuación, se abrió la ampolla y permaneció bajo agitación vigorosa a 60 °C durante 30 h. Relación **A:B:C**, 38:62:0%.

**Tabla IV.11., entrada 3:** siguiendo el método general, alcohol 4-clorobencílico (71 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), NaOH (61 mg, 1,50 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL) y Na<sub>3</sub>[(IPrSO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (12 mg, 15 μmol) se agitaron a 60 °C bajo atmósfera inerte durante 6 h. A continuación, se abrió la ampolla y permaneció bajo agitación vigorosa a 60 °C durante 18 h. Relación **A:B:C**, 25:57:18%.

**Tabla IV.11., entrada 4:** siguiendo el método general, alcohol 4-clorobencílico (71 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (77 mg, 0,60 mmol), NaOH (61 mg, 1,50 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL) y Na<sub>3</sub>[(IPrSO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (12 mg, 15 μmol) se agitaron a 60 °C bajo atmósfera inerte durante 6 h. A continuación, se abrió la ampolla y permaneció bajo agitación vigorosa a 60 °C durante 48 h. Relación **A:B:C**, 0:67:33%.

**Tabla IV.11., entrada 5:** siguiendo el método general, alcohol 4-clorobencílico (71 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (65 mg, 0,51 mmol), NaOH (61 mg, 1,50 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL) y Na<sub>3</sub>[(IPrSO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (12 mg, 15 μmol) se agitaron a 60 °C bajo atmósfera inerte durante 6 h. A continuación, se abrió la ampolla y permaneció bajo agitación vigorosa a 60 °C durante 48 h. Relación **A:B:C**, <5:95:<5 %.

## IV.5. Bibliografía.

- [1] a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867. b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437-40.
- [2] a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930 b) Denmark, S. E.; Smith, R. C.; Chang, W.-T. T.; Muhuhi, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3104-3118 c) Zhang, D.; Wang, Q. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *286*, 1-16 d) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C.; Marianetti, G.; Perego, L. A. *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 1302-1409 d) Kitney, S. P.; Cheng, F.; Khan, S.; Hope, C. N.; McNab, W.; Kelly, S. M. *Liq. Cryst.* **2011**, *38*, 1027-1033.
- [3] a) Lima, C. F. R. A. C.; Rodrigues, A. S. M. C.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Santos, L. M. N. B. F. *ChemCatChem*. **2014**, *6*, 1291-1302 b) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116-2119 c) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298-9307.
- [4] a) Metal-Catalyzed Reactions in Water; Dixneuf, P.; Cadierno, V., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2013 b) Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications, 2nd ed.; Cornils, B.; Herrmann, W. A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004 c) Joo, F. Aqueous Organometallic Catalysis; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2002 d) Levin, E.; Ivry, E.; Diesendruck, C. E.; Lemcoff, N. G. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4607-4692.
- [5] Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-30.
- [6] a) Oezdemir, I.; Demir, S.; Yasar, S.; Cetinkaya, B. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, *19*, 55-58 b) Brendgen, T.; Frank, M.; Schatz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2378-2383
- [7] a) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768-2813. b) Rajabi, F.; Thiel, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1873-1877 c) Levin, E.; Ivry, E.; Diesendruck, C. E.; Lemcoff, N. G. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4607-4692.
- [8] Schaper, L.-A.; Hock, S. J.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 270-289.
- [9] Garrido, R.; Hernández-Montes, P. S.; Gordillo, A.; Gómez-Sal, P.; López-Mardomingo, C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2015**, *34*, 1855-1863.
- [10] Fantasia, S.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6987-6993.
- [11] a) Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1991-1994. b) Navarro, O.; Marion, N.; Mei, J.; Nolan, S. P. *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 5142-5148. c) Schmid, T. E.; Jones, D. C.; Songis, O.; Diebolt, O.; Furst, M. R. L.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 7345-7353.
- [12] a) Rajabi, F.; Thiel, W. R. *Adv. Syn. Cat.* **2014**, *356*, 1873-1877 b) Saha, D.; Chattopadhyay, K.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1003-1006 c) Liu, L.; Zhang, Y.; Xin, B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3994-3997.
- [13] Maegawa, T.; Kitamura, Y.; Sako, S.; Udzu, T.; Sakurai, A.; Tanaka, A.; Kobayashi, Y.; Endo, K.; Bora, U.; Kurita, T.; Kozaki, A.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 5937-5943.
- [14] a) Han, W.; Liu, C.; Jin, Z.-L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4005-4007 b) Liu, C.; Yang, W. *Chem. Commun.* **2009**, 6267-6269 c) Liu, C.; Ni, Q.; Hu, P.; Qiu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1054-1060.
- [15] Zhong, R.; Poethig, A.; Feng, Y.; Riener, K.; Herrmann, W. A.; Kuehn, F. E. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4955-4962.
- [16] Adamo, C.; Amatore, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829-6836.
- [17] a) Steinhoff, B. A.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4348-4355 b) Sato, T.; Hamada, Y.; Sumikawa, M.; Araki, S.; Yamamoto, H. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 19331-19337.

- [18] a) Xing-Feng, B; Ye, F.; Long-Sheng, S.; Guo-Qiao, L; Chun-Gu, X.; Li-Wen, X. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8592-8594 b) ten Brink, G-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science*, **2000**, 287, 1636-1639.
- [19] a) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1379-1382 b) Min-Liang, Y.; Min-Zhi, D. *Synthesis*. **2000**, 8, 1095-1100.
- [20] Gordillo, Á.; Ortuño, M. A.; López-Mardomingo, C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; de Jesús, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13749-13763.
- [21] Li, Fei. Faming Zhuanli Shenqing (**2016**), CN 105327351 A 20160217
- [22] a) Vadehra, G. S.; Wall, B. D.; Diegelmann, S. R.; Tovar, J. D. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3947-3949 b) Liu, P.; Nakano, H.; Shiota, Y. *Liq. Cryst.* **2001**, 28, 581-589 c) Cik, G.; Krajcovic, J.; Hubinova, M.; Kristin, J.; Cerven, I.; Sersen, F. *Synth. Met.* **2004**, 140, 301-307 d) Demessence, A.; Yassar, A.; Rogez, G.; Miozzo, L.; De Brion, S.; Rabu, P. *J. Mater. Chem.* **2009**, 20, 9401-9414.
- [23] Lozada, J.; Liu, Z.; Perrin, D. M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5365-5368.
- [24] Wakioka, M.; Nagao, M.; Ozawa, F. *Organometallics*. **2008**, 27, 602-608.
- [25] Canovese, L.; Santo, C.; Visentin, F. *Organometallics* **2008**, 27, 3577-3581.
- [26] Inamoto, K.; Kuroda, J.-i.; Kwon, E.; Hiroya, K.; Doi, T. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 389-396.
- [27] Gordillo, A.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *Chem. Commun.* **2007**, 4056-4058.
- [28] a) Liu, S.; Lv, M.; Xiao, D.; Li, X.; Zhou, X.; Guo, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4511-4516 b) Botella, L.; Nájera, C. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 663, 46-57.
- [29] Yamamoto, H.; Basak, A.; Zhang, W. U.S. Pat. Appl. Publ. 2005, US 20050159607 A1 20050721
- [30] a) Botella, L.; Nájera, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 179-181 b) Dyer, U. C.; Shapland, P. D.; Tiffin, P. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1765-1767
- [31] a) Correa, A.; Leon, T.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1062-1069 b) Lu, G.; Franzen, R.; Zhang, Q.; Xu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4255-4259.
- [32] Liu, X.; Zhao, X.; Lu, M. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 768, 23-27.
- [33] Guo, W.-J.; Wang, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1054-1061.
- [34] Edwards, G. A.; Trafford, M. A.; Hamilton, A. E.; Buxton, A. M.; Bardeaux, M. C.; Chalker, J. M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2094-2104.
- [35] Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Forte, G.; Petrucci, F.; Prastaro, A.; Niembro, S.; Shafir, A.; Vallribera, A. *Green. Chem.* **2010**, 12, 150-158.
- [36] Zheng, G.; Kaefer, K.; Mourdikoudis, S.; Polavarapu, L.; Vaz, B.; Cartmell, S. E.; Bouleghlimat, A.; Buurma, N. J.; Yate, L.; de Lera, A. R.; Liz-Marzan, L. M.; Pastoriza-Santos, I.; Perez-Juste, J. *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, 6, 230-238.
- [37] a) Theberge, A. B.; Whyte, G.; Frenzel, M.; Fidalgo, L. M.; Wootton, C. R.; Huck, W.T. S. *Chem. Commun.* **2009**, 41, 6225-6227 b) Shibahara, F.; Kinoshita, S.; Nozaki, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2437-2439.
- [38] Bolliger, J. L.; Frech, C. M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1075-1080.
- [39] a) Blood, C. H.; Neustadt, B. R.; Smith, E. M. U.S. Pat. Appl. Publ. 2001, US 6228985 B1 20010508 b) Davis, J. J.; Bagshaw, C. B.; Busuttill, K. L.; Hanyu, Y.; Coleman, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14135-14141.
- [40] Liu, Y.-s.; Gu, N.-n.; Liu, P.; Ma, X.-w.; Liu, Y.; Xie, J.-w.; Dai, B. *Tetrahedron* **2015**, 71, 7985-7989.
- [41] a) Chalker, J. M.; Wood, C. S. C.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 131, 16346-16351 b) Nakano, M.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1851-1854.
- [42] a) Kilbinger, A. F. M.; Schenning, A. P. H. J.; Goldoni, F.; Feast, W. J.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1820-1821 b) Gelin, S.; Chantegrel, B.; Nadi, A. I. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4076-4078.
- [43] Zhou, W.-J.; Wang, K.-H.; Wang, J.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1378-1382
- [44] Tanaka, A.; Terasawa, T.; Hagihara, H.; Sakuma, Y.; Ishibe, N.; Sawada, M.; Takasugi, H.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41(13), 2390-2410.



- [45] Ohnmacht, S. A.; Brenstrum, T.; Bleicher, K. H.; McNulty, J.; Capretta, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5661-5663.
- [46] Salum, M. L.; Robles, C. J.; Erra-Balsells, R. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4808-4811.
- [47] Nishimura, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5779-5787.
- [48] Kabalka, G. W.; Li, N.S.; Tejedor, D.; Malladi, R.R.; Trotman, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64(9), 3157-3161.
- [49] Hou, X.; Wang, Z.; Lee, J.; Wysocki, E.; Oian, C.; Schlak, J.; Chu, Q. R. *Chem Commun.* **2014**, 50(10), 1218-1220.



## ***V. Reacciones de mono y doble SM y HD en imidazoles***

---

“Para el investigador no existe alegría comparable a la de un descubrimiento,  
por pequeño que sea”

Alexander Fleming



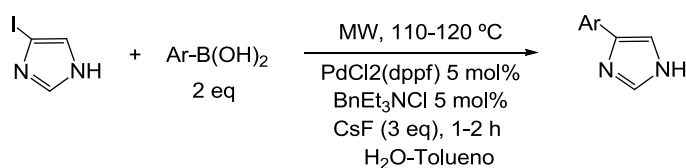
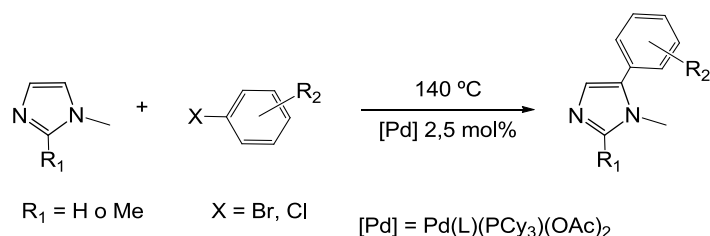
### V.1. Introducción.

Los imidazoles son probablemente el grupo de heterociclos más importante dentro de la familia de los azoles por su presencia en compuestos biológicamente activos, incluyendo productos naturales y de síntesis, mostrando una amplia variedad de actividades biológicas.<sup>[1]</sup> Además, el empleo de carbenos N-heterocíclicos como ligandos en catálisis ha impulsado el interés por la química del imidazol y el desarrollo de métodos de síntesis más eficientes.<sup>[2]</sup>

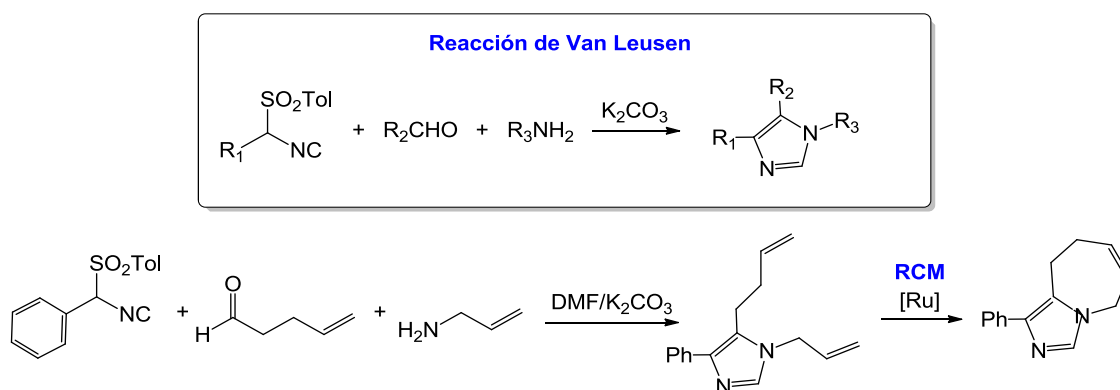
Particularmente, los imidazoles arilados constituyen un importante tipo de compuestos debido a sus diversas aplicaciones en química médica, como candidatos de fármacos y como materiales funcionales.<sup>[3]</sup> Por ejemplo, los 4,5-diarilimidazoles han mostrado actividad antibacteriana<sup>[4]</sup> y anticancerígena.<sup>[5]</sup> La construcción de estos fragmentos heteroaromáticos puede implicar, normalmente, bien una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio,<sup>[6]</sup> entre las que destaca la de Suzuki-Miyaura (SM),<sup>[7]</sup> o bien, la arilación directa del núcleo imidazólico con un haloareno catalizada por paladio, mediante activación de enlaces C-H (esquema V.1).<sup>[8]</sup>

Sin embargo, debemos también incluir entre los métodos de preparación de arilimidazoles, los basados en reacciones de ciclocondensación, destacando en este grupo el desarrollo más reciente de las reacciones multicomponente (MCRs, “multicomponent reactions”) que permiten instalar una funcionalidad compleja y formar el anillo heterocíclico en un solo paso. Un ejemplo que ilustra esta metodología es la síntesis de imidazoles de van Leusen, una reacción de tres componentes que implica la cicloadición de un isocianuro de tosilmetilo (TosMIC) con iminas, en condiciones de reacción suaves. Los procesos de formación del ciclo imidazólico pueden completarse con posteriores transformaciones que permitan alcanzar un mayor grado de funcionalización. En el esquema V.1. se ilustra esta posibilidad con una metátesis de cierre de anillo (RCM) para conducir a sistemas fusionados.<sup>[9]</sup> No obstante, esta estrategia basada en reacciones de condensación/cicloadición no tiene carácter general para la síntesis de imidazoles arilados y presenta limitaciones en presencia de grupos funcionales con alto impedimento estérico, conduciendo a bajos rendimientos.

## Ref 7 Suzuki-Miyaura

Ref 8 Arilación directa en C<sup>5</sup>

## Ref 9 Reacciones multicomponente



Esquema V.1. Ejemplos seleccionados.

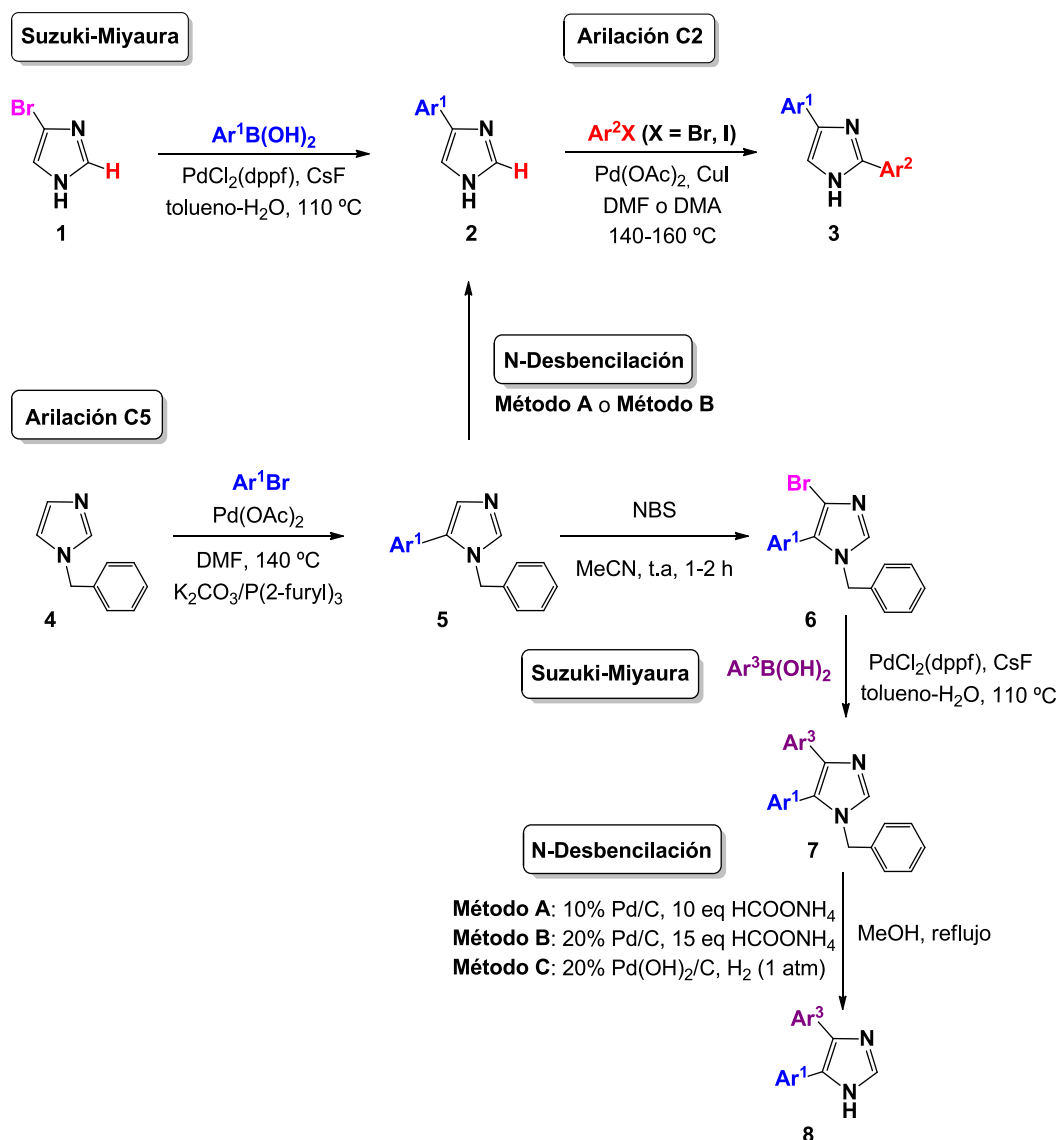
En cuanto a los dos primeros métodos basados en catálisis por metales de transición, ambos tienen ventajas e inconvenientes. La arilación directa, indicada en segundo lugar, sería en principio altamente deseable ya que no necesita reactivo organometálico, y por tanto se reducen los pasos de reacción y se eliminan los residuos generados en el proceso global. Sin embargo, el paso de activación del enlace C-H que conlleva, es un reto cinéticamente complicado requiriendo, por lo general, elevadas cargas de catalizador de paladio (5-10 mol%), altas temperaturas y yoduros o bromuros de arilo. Los cloruros de arilo, más fácilmente accesibles, son mucho menos empleados debido a la mayor fortaleza del enlace C-Cl.<sup>[7,10]</sup> Por su parte, la reacción de SM presenta algunas ventajas como la versatilidad de ácidos borónicos

disponibles, su compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales y la posibilidad de llevar a cabo la reacción en medio acuoso.

No obstante, ambas reacciones se pueden considerar complementarias, y de esta forma han sido empleadas por el grupo de Rossi<sup>[11]</sup> en la preparación selectiva de derivados mono y diarilados del imidazol (esquema V.2). A partir del 4(5)-bromo-1*H*-imidazol **1** (disponible comercialmente) mediante la reacción de SM catalizada por PdCl<sub>2</sub>(dppf) se preparan 4(5)-aril-1*H*-imidazoles **2** en condiciones de transferencia de fase. Por otra parte, estos arilimidazoles **2** sin protección en el nitrógeno, dan arilación directa en el C<sup>2</sup> catalizada por Pd(OAc)<sub>2</sub> y mediada por CuI con una variedad de bromuros y yoduros de arilo, en condiciones libres de base y ligando, y a temperatura elevada, para formar 2,4(5)-diaril-1*H*-imidazoles **3**, con rendimientos de moderados a buenos.

Además, el 1-bencil-1*H*-imidazol comercial **4**, se puede arilar en C<sup>5</sup> con bromuros y yoduros de arilo para conducir selectivamente a los compuestos **5** aunque empleando temperaturas elevadas (140 °C) y tiempos de reacción prolongados (40-90 h) un 5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> y un 10 mol% de P(2-furil)<sub>3</sub> en DMF. Hay que hacer notar que, aunque el grupo bencilo es necesario para que la arilación en C<sup>5</sup> tenga lugar, dicho grupo puede eliminarse fácilmente mediante los métodos indicados.

La síntesis de 1-bencil-4,5-diaril-1*H*-imidazol **7** se consigue mediante la bromación con NBS (N-bromosuccinimida) para conducir al compuesto **6** y posterior reacción de SM. Esta última reacción puede completarse con la desprotección del nitrógeno imidazólico para conducir a los 4,5-diaril-1*H*-imidazoles **8** (esquema V.2).



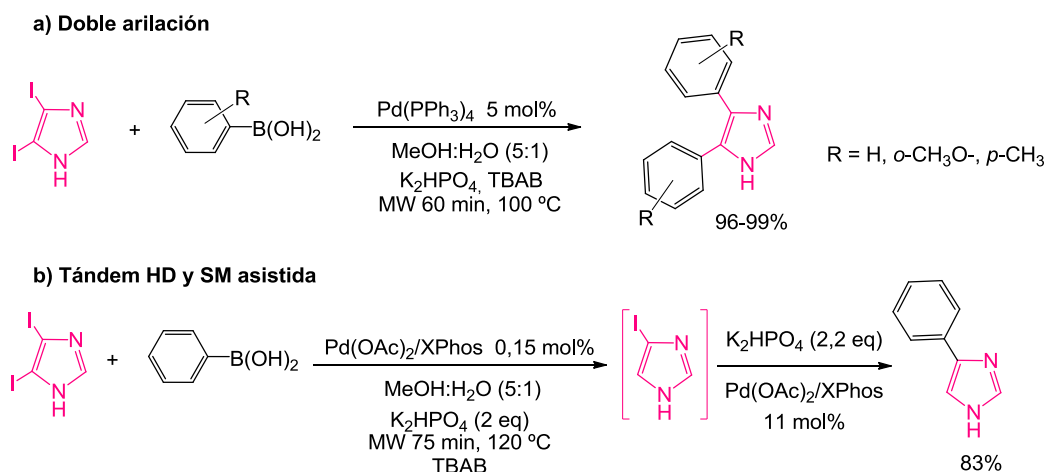
**Esquema V.2.** Síntesis 2,4(5)-diaril-1H-imidazoles.<sup>[11]</sup>

Otra posible ruta para la síntesis selectiva de arilimidazoles, ha sido estudiada por Björsvik y Sandtorv<sup>[12]</sup> y consiste en combinar adecuadamente el acoplamiento de SM con la reacción de hidrodeshalogenación (HD) a partir de 4,5-diiodo-1H-imidazol. A modo de ejemplo, en el esquema V.3 (a) se recogen las condiciones de reacción optimizadas empleando MW para dar 4,5-diaril-1H-imidazol con excelentes rendimientos en una doble arilación. Hay que indicar que los resultados no superaron el 25% de conversión empleando calefacción convencional a 100 °C, lo que sería un inconveniente a la hora de escalar la reacción. La monoarilación ensayada empleando 1 eq de ácido



borónico en relación al haloimidazol en condiciones idénticas condujo al 4(5)-iodo-5(4)-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol en tan solo un 26% de rendimiento.

Por otro lado, en el esquema V.3 (b) se presenta la reacción tándem HD y SM “asistida” por la adición de mayor dosis de base y de carga de catalizador, necesarias para que se produzca la reacción de acoplamiento cruzado, que tiene lugar en el segundo ciclo.



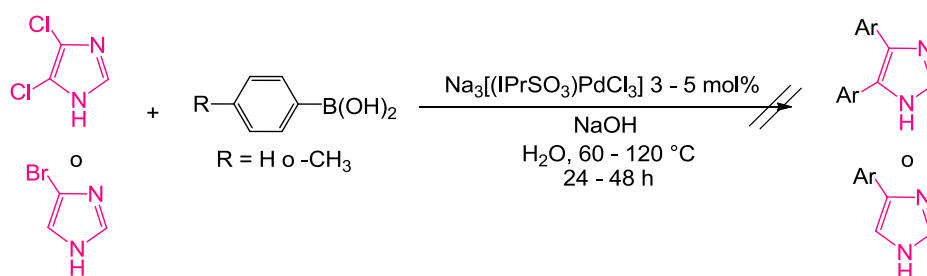
**Esquema V.3.** Síntesis de arilimidazoles combinando doble SM y reacciones tándem HD + SM a partir de yodoimidazoles.<sup>[12]</sup>

Teniendo en cuenta los escasos ejemplos de reacciones de arilación empleando cloroimidazoles y dada nuestra experiencia en las reacciones de SM e HD en medio acuoso empleando como catalizador  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$ <sup>[13]</sup> nos planteamos la posibilidad de realizar arilaciones (mono y doble SM) selectivas y estudiar procesos tándem HD y SM a partir de derivados de 4,5-dicloro-1*H*-imidazol, en medio acuoso.

## V.2. Discusión de resultados.

### V.2.1 Síntesis de derivados del 1-bencil-1*H*-imidazol.

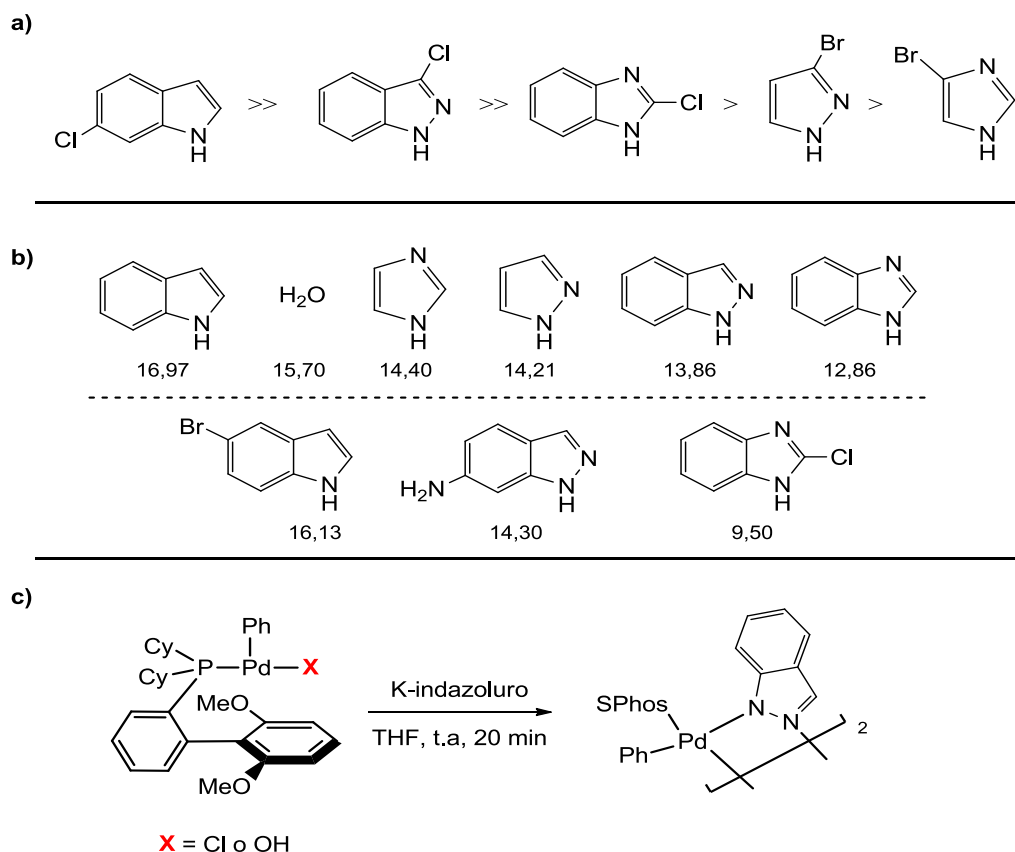
En primer lugar, se intentó llevar a cabo la reacción de Suzuki con los imidazoles comerciales no protegidos 4,5-dicloroimidazol y 4-bromoimidazol. Sin embargo, todos los intentos fueron improductivos, incluso a temperaturas de 120 °C, con cargas de 5 mol% del catalizador  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  y tiempos de reacción elevados, recuperándose en todos los casos el haloimidazol de partida inalterado. En el esquema V.4. se recoge, a modo de resumen, los ensayos realizados.



**Esquema V.4.** Ensayos fallidos en la reacción de SM con imidazoles no protegidos.

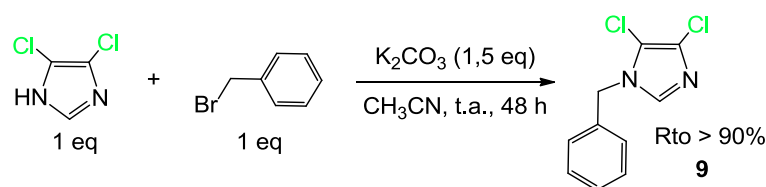
La reacción de SM empleando haloimidazoles no protegidos es, hasta la fecha, un reto difícil de conseguir<sup>[14]</sup> incluso a veces con yoduros y bromuros de arilo, requiriendo condiciones de reacción enérgicas y catalizadores de paladio muy activos. Los problemas del acoplamiento cruzado de SM con sistemas heterocíclicos ricos en electrones y no-protegidos ha sido estudiado por el grupo de Buchwald<sup>[15]</sup> desde un punto de vista experimental y mecanístico, encontrando la existencia de un efecto inhibitorio de la reacción en este grupo de azoles no protegidos.

En efecto, la falta de reactividad de algunos de estos compuestos puede atribuirse a que en las condiciones típicas de SM fuertemente básicas, los sustratos más ácidos se encuentran principalmente en su forma desprotonada, pudiéndose relacionar la reactividad con el  $\text{p}K_a$  de estas moléculas, siendo los derivados del indol, menos ácido, los más reactivos en SM, al encontrarse estos heterociclos en su forma neutra en el seno de la reacción (figura V.1).



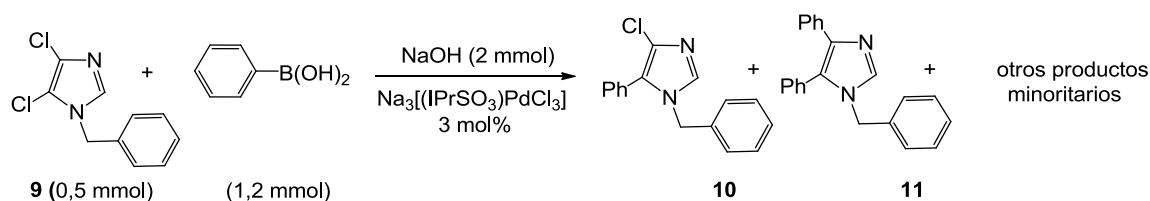
Los mismos autores demuestran la formación de complejos de Pd(II) dimeros por reacción de los azoliduros, especies mayoritarias en el medio de reacción básico, y el catalizador del mismo metal (figura V.1c). Estas especies dimeras, en equilibrio con sus monómeros, catalíticamente más activos, poseen una elevada estabilidad y explicarían el efecto inhibitorio encontrado al trabajar con los haloazoles más ácidos.

A la vista de estos resultados, se decidió sintetizar 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol según el protocolo descrito por Herrmann<sup>[16]</sup> (esquema V.5). De esta forma, el imidazol podría ser más susceptible a reaccionar en medio acuoso básico.



**Esquema V.5.** Síntesis del 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol.<sup>[16]</sup>

Una vez preparado el reactivo **9**, se procedió a optimizar las condiciones de reacción para su acoplamiento con el ácido fenilborónico, en mezclas de agua con un co-disolvente orgánico, dada la baja solubilidad de este sustrato en agua, incluso a altas temperaturas. Ensayos preliminares que se describen más adelante mostraron que el uso de alcoholes como el isopropanol producía importantes cantidades de producto de la hidrodeshalogenación del dicloroimidazol, por lo que se escogieron co-disolventes que evitaron este problema. En la tabla V.1 se recogen los resultados más relevantes obtenidos en los ensayos realizados en los que se utilizó una carga del 3 mol% de  $Na_3[(IPr-SO_3)PdCl_3]$  como catalizador. La reacción produce mezclas de productos de mono (**10**) y diarilación (**11**), junto con otros productos minoritarios no identificados.

**Tabla V.1.** Optimización de las reacciones de mono y doble SM.

Entrada	Disolvente (mL)	T (°C)	t (h)	Conv(%) <sup>a</sup>	Selec. 10:11:otros (%) <sup>b</sup>
1	H <sub>2</sub> O:Dioxano (1,2:0,8)	110	6	100	0:88:12
2	H <sub>2</sub> O:Dioxano (1,2:0,8)	110	48	100	0:86:14
3	H <sub>2</sub> O:DMF (1,2:0,8)	110	24	100	43:30:27
4	H <sub>2</sub> O:Bu <sup>t</sup> OH (1,2:0,8)	110	24	100	43:50:7
5 <sup>c</sup>	H <sub>2</sub> O (2)	110	24	100	0:82:18
6 <sup>d</sup>	H <sub>2</sub> O:Dioxano (1,2:0,8)	110	24	100	81:16:<5
7 <sup>d</sup>	H <sub>2</sub> O:Dioxano (1,2:0,8)	90	24	100	82:13:<5
8 <sup>d</sup>	H <sub>2</sub> O:Dioxano (1,2:0,8)	75	24	100	81:11:<8
9 <sup>d</sup>	H <sub>2</sub> O:Dioxano (1,8:0,2)	75	24	76	57:5:14
10 <sup>d</sup>	H <sub>2</sub> O:Dioxano (1,9:0,1)	75	24	84	65:6:19

<sup>a</sup>Conversión por integración de señales de <sup>1</sup>H-RMN respecto de **9**. <sup>b</sup>Selectividad medida por integración de señales en <sup>1</sup>H-RMN. <sup>c</sup>1mmol TBAB. <sup>d</sup>0,55 mmol de Ph-B(OH)<sub>2</sub>.

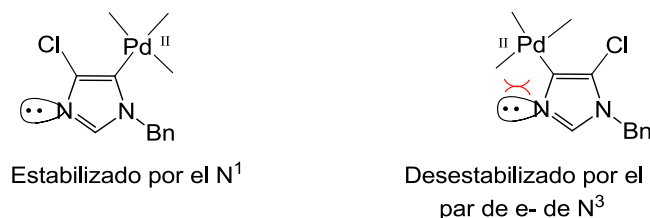
Hemos encontrado un protocolo experimental para obtener 1-bencil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**11**), con buenos rendimientos por doble reacción de SM. Para ello, es necesario emplear 1,2 mmol de ácido fenilborónico y una temperatura relativamente alta de 110 °C (tabla V.1. entradas 1-5). Las mejores conversiones en **11** se obtienen utilizando mezclas H<sub>2</sub>O:dioxano (entradas 1 y 2) ó sólo H<sub>2</sub>O y TBAB como agente de transferencia de fase (entrada 5). No se ha podido evitar la formación de pequeñas cantidades de subproductos minoritarios, aunque se hayan estudiado distintos tiempos de reacción (compárese entradas 1 y 2) o el uso de otros co-disolventes. En mezclas, H<sub>2</sub>O:DMF o H<sub>2</sub>O:Bu<sup>t</sup>OH, por ejemplo, la proporción del producto de doble acoplamiento se reduce de forma considerable (entradas 3 y 4).

Asimismo, y de forma muy sencilla, también es posible optimizar las condiciones de reacción para obtener selectivamente el producto de monoarilación 1-bencil-4-cloro-5-fenil-1*H*-imidazol (**10**) reduciendo la cantidad de ácido fenilborónico a 1,1 equiv respecto del imidazol y la temperatura a 75-90 °C (entradas 6-8). Una disminución de la proporción del disolvente orgánico

empeoró la eficacia de la reacción, que no llegó a completarse, lo que atribuimos a la poca solubilidad de **9** en agua a la temperatura de reacción de 75 °C (entradas 9 y 10). Finalmente encontramos que las mejores conversiones en el producto monoarilado **10** se producen a 75 °C de temperatura tras 24 h de reacción (entrada 8) no mejorando el resultado a mayor temperatura (110° C, entrada 6, 90 °C, entrada 7).

Obsérvese que la primera arilación se produce de forma selectiva en la posición C<sup>5</sup>. Las altas temperaturas (110 °C) favorecen la formación del producto de doble arilación al ayudar a completar la reacción del enlace C<sup>4</sup>-Cl, menos reactivo que el C<sup>5</sup>-Cl. Un comportamiento similar en la reactividad relativa de dichas posiciones se ha encontrado tanto en la reacción de SM como en la arilación directa<sup>[10b]</sup> de los enlaces C-H correspondientes.

La alta reactividad de esta posición es lógica ya que el efecto inductivo del N<sup>1</sup> estabiliza el enlace carbono-paladio en C<sup>5</sup> (y el enlace C-Pd parcialmente formado en el estado de transición), justificando la metalación C<sup>5</sup> preferida por factores cinéticos y termodinámicos. Por el contrario, la metalación en C<sup>4</sup> estaría desfavorecida por la repulsión electrónica entre el par de electrones solitario del N<sup>3</sup> y el enlace C-Pd (figura V.2).

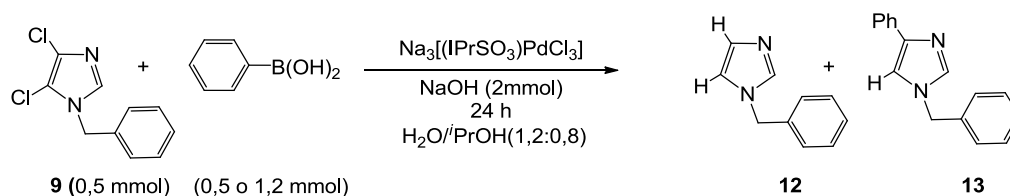


**Figura V.2.** Regioselectividad C<sup>4</sup>/C<sup>5</sup> en la arilación SM de imidazoles.

Cuando las reacciones de acoplamiento se ensayaron utilizando isopropanol como co-disolvente, no se observó en ningún caso el producto de la doble arilación SM (**11**) ni cuando se utilizaron 1,2 mmol de ácido borónico (tabla V.2, entradas 1-3). La reacción no se completó a temperaturas de 60 °C aún aumentando la carga de catalizador al 5 mol% (entradas 1 y 2), obteniéndose una mezcla del producto de hidrodeshalogenación (HD) completa (**12**) y de HD en posición 5 y arilación en posición 4 (**13**) junto con dihaloimidazol **9** sin reaccionar. La conversión de **9** se completó elevando la temperatura a 110 °C, pero se obtienen igualmente mezclas de **12** y **13** (entrada 3). La disminución de la cantidad de ácido fenilborónico a 0,5 mmol

tiene como consecuencia la formación casi en exclusiva del producto de doble HD **12** (entrada 4).

**Tabla V.2.** Reacción de Suzuki-Miyaura en mezclas H<sub>2</sub>O:PrOH.



Nº	T (°C)	Catal (mol%)	Ph-B(OH) <sub>2</sub> (mmol)	Conv (%) <sup>a</sup>	Select. 9:12:13 (%) <sup>b</sup>
1	60	3	1,2	32	68:14:18
2	60	5	1,2	41	59:16:25
3	110	3	1,2	100	0:37:63
4	75	3	0,5	71	29:68:3

<sup>a</sup>Conversión medida por integración de señales en <sup>1</sup>H-RMN respecto de **9**.

<sup>b</sup>Selectividad medida por integración de señales en <sup>1</sup>H-RMN.

Los resultados anteriores indican que la reacción de HD es, en estas condiciones, más rápida que el acoplamiento SM, especialmente en ausencia de un fuerte exceso de ácido fenilborónico. La formación del producto **13**, resultado de la monoarilación en la posición 4 del anillo imidazólico, es destacable porque supone una regioselectividad opuesta a la observada en los acoplamientos SM descritos más arriba. Una regioselectividad análoga en la HD de 4,5-1*H*-diyodoimidazol fue reportada por Sandtorv y col.<sup>[12]</sup> tal y como se ha descrito en la introducción de este capítulo (esquema V.3). Estos resultados sugieren que la HD de la posición C<sup>5</sup> está menos favorecida respecto del acoplamiento de SM que en la posición C<sup>4</sup>.

Los ciclos catalíticos HD y SM (figura V.3) tienen en común la etapa de adición oxidante del enlace C-Cl a Pd(0). Las etapas determinantes de la selectividad son, por tanto, posteriores a esta etapa común. De acuerdo a las observaciones experimentales anteriores, el dicloroimidazol **9** debe transformarse casi exclusivamente en el derivado monoclorado **14**, en una primera transformación catalítica en la que el acoplamiento SM debe encontrarse fuertemente desfavorecido respecto a la HD. Seguidamente, **14** puede entrar en un segundo ciclo en el que las transformaciones de HD y SM entran en competición. De esta forma, se justificaría la formación observada experimentalmente de **12** y **13** como productos de la reacción. La formación

The diagram illustrates a catalytic cycle for the synthesis of 10. The cycle involves several intermediates: 12 (1-benzyl-1H-imidazole), 13 (1-benzyl-2-phenyl-1H-imidazole), 14 (1-benzyl-2-chloro-1H-imidazole), 9 (1-benzyl-2,4-dichloro-1H-imidazole), and 10 (1-benzyl-2-chloro-2-phenyl-1H-imidazole). Key steps include: 12 to 13 via SM (Ph-B(OH)<sub>2</sub>); 13 to 14 via HD (iPrOH); 14 to 12 via HD; 14 to 9 via Pd<sup>0</sup>; 9 to 10 via SM (Ph-B(OH)<sub>2</sub>); 10 to 9 via HD; 9 to 14 via Pd<sup>0</sup>; 9 to 10 via HD (Na<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>); 10 to 9 via Na<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>; 10 to 9 via NaOH (OH<sup>-</sup>); 9 to 10 via NaOH (OH<sup>-</sup>); 9 to 10 via NaOH (OH<sup>-</sup>). The diagram also shows the formation of intermediates A (1-benzyl-2,4-dichloro-1H-imidazole-Pd<sup>II</sup>) and B (1-benzyl-2-chloro-1H-imidazole-Pd<sup>II</sup>) and their interconversion.

Basándonos en estos estudios preliminares, se ha podido diseñar un protocolo eficaz para la preparación de una familia de 1-bencil-1*H*-imidazoles sustituidos tal como se indica en el esquema V.6. En éste podemos destacar la preparación “one pot” del imidazol **13** basada en un proceso tándem que

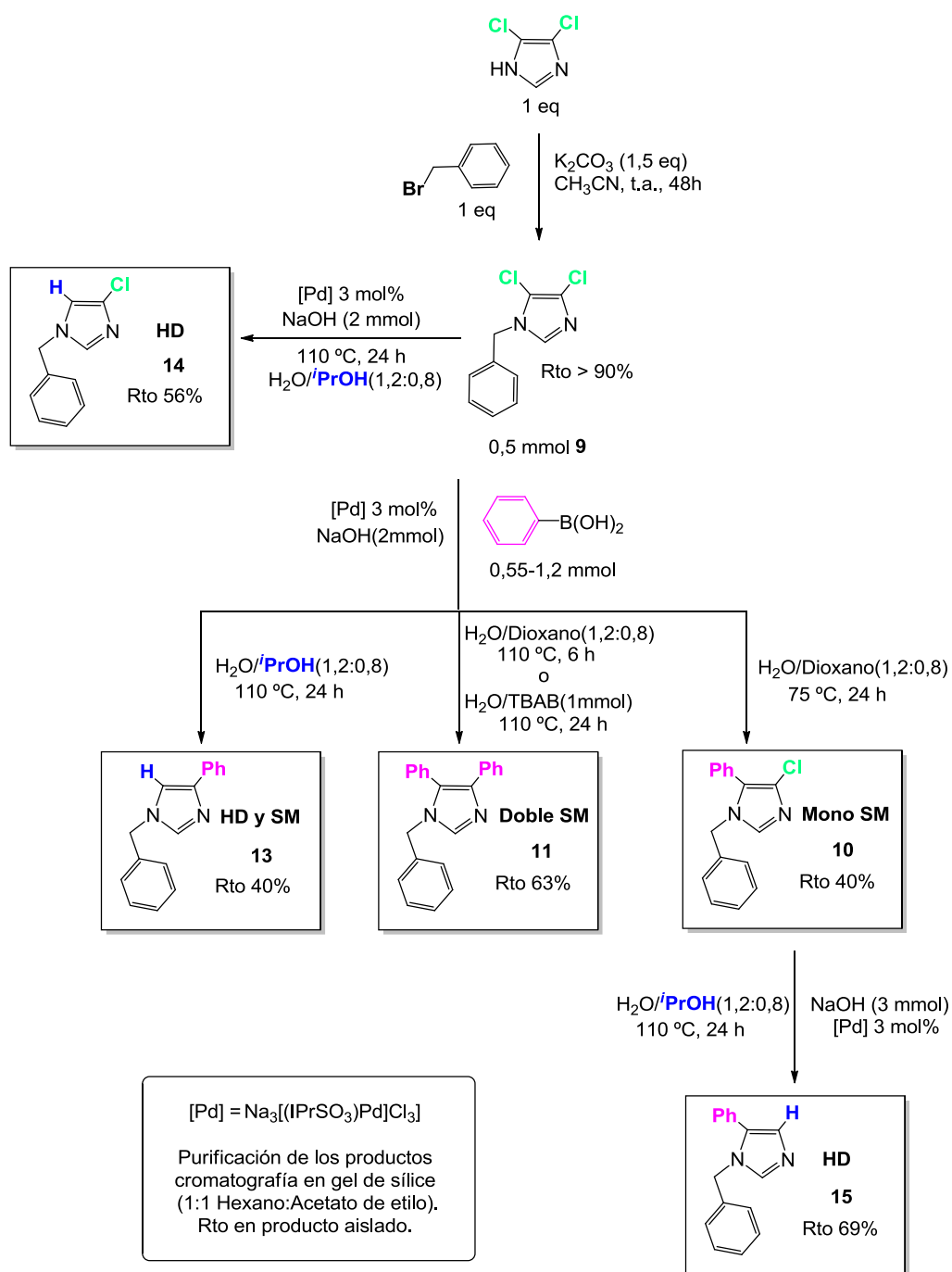


implica HD seguido de SM, la mono SM en la posición C<sup>5</sup> para dar **10** y la doble SM para conducir a **11**.

Además, se han optimizado las condiciones para las reacciones de HD selectiva de las posiciones C<sup>5</sup>-Cl (para dar el compuesto **14**) y C<sup>4</sup>-Cl, menos reactiva, para dar el 1-bencil-5-fenil-1*H*-imidazol, **15**. Nótese que en este último caso, para completar la reacción fue necesario aumentar la cantidad de base empleada, aunque la reacción fue muy limpia y condujo exclusivamente al producto **15**.

Obsérvese que una combinación adecuada de condiciones de reacción permite obtener con elevada regioselectividad los imidazoles monoarilados en C<sup>4</sup> y C<sup>5</sup> (compuestos **13** y **15** respectivamente).

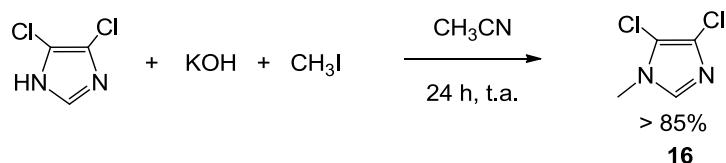
Finalmente, la obtención del imidazol **10**, con un solo enlace C-Cl, nos va a permitir, como veremos más adelante la preparación de imidazoles con diferentes grupos arilo en las posiciones 4 y 5.



**Esquema V.6.** Estrategia sintética para la preparación de distintos 1-bencil-1*H*-imidazoles sustituidos.

### V.2.2 Síntesis de derivados del 1-metil-1*H*-imidazol.

Seguidamente, nos propusimos comprobar si el protocolo de transformaciones diseñado para la preparación de derivados del 1-bencil-1*H*-imidazol, se podía extrapolar a otros imidazoles. Por ello, sintetizamos el 1-metil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (**16**) según se describe en la bibliografía y se recoge el esquema V.7.<sup>[17]</sup>

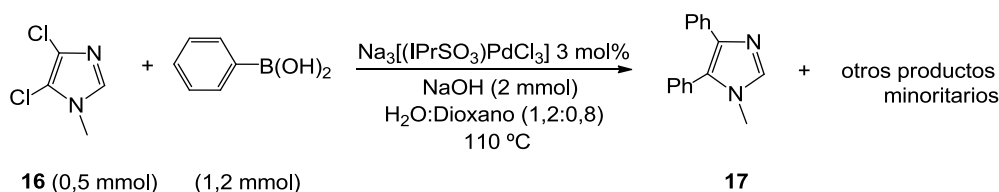


**Esquema V.7.** Síntesis del 1-metil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol.<sup>[17]</sup>

A partir del producto **16**, se llevó a cabo la optimización, tanto para el producto de doble arilación (**17**) como el producto de mono arilación (**18**). En la tabla V.3 se resume los ensayos realizados para cada caso. Se debe aclarar que se decide emplear mezclas H<sub>2</sub>O:dioxano para facilitar las etapas de elaboración de muestra y purificación de producto, la reacción es igualmente eficiente en H<sub>2</sub>O/TBAB.

**Tabla V.3.** Optimización de la reacción de SM con 1-metil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol.

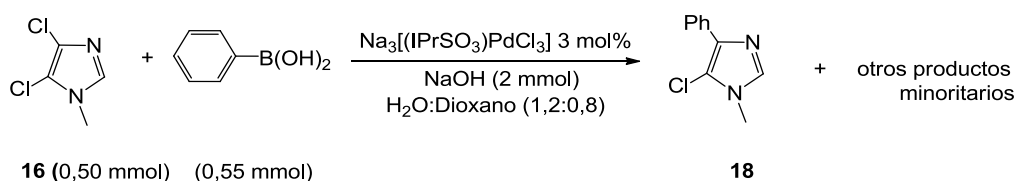
a) Doble SM



Entrada	t (h)	Select. 16:17:otros (%) <sup>a</sup>
1	6	9:73:19
2	24	7:79:14
3	48	0:87:13

<sup>a</sup>Selectividad medida por integración de señales en <sup>1</sup>H-RMN.

b) Mono SM

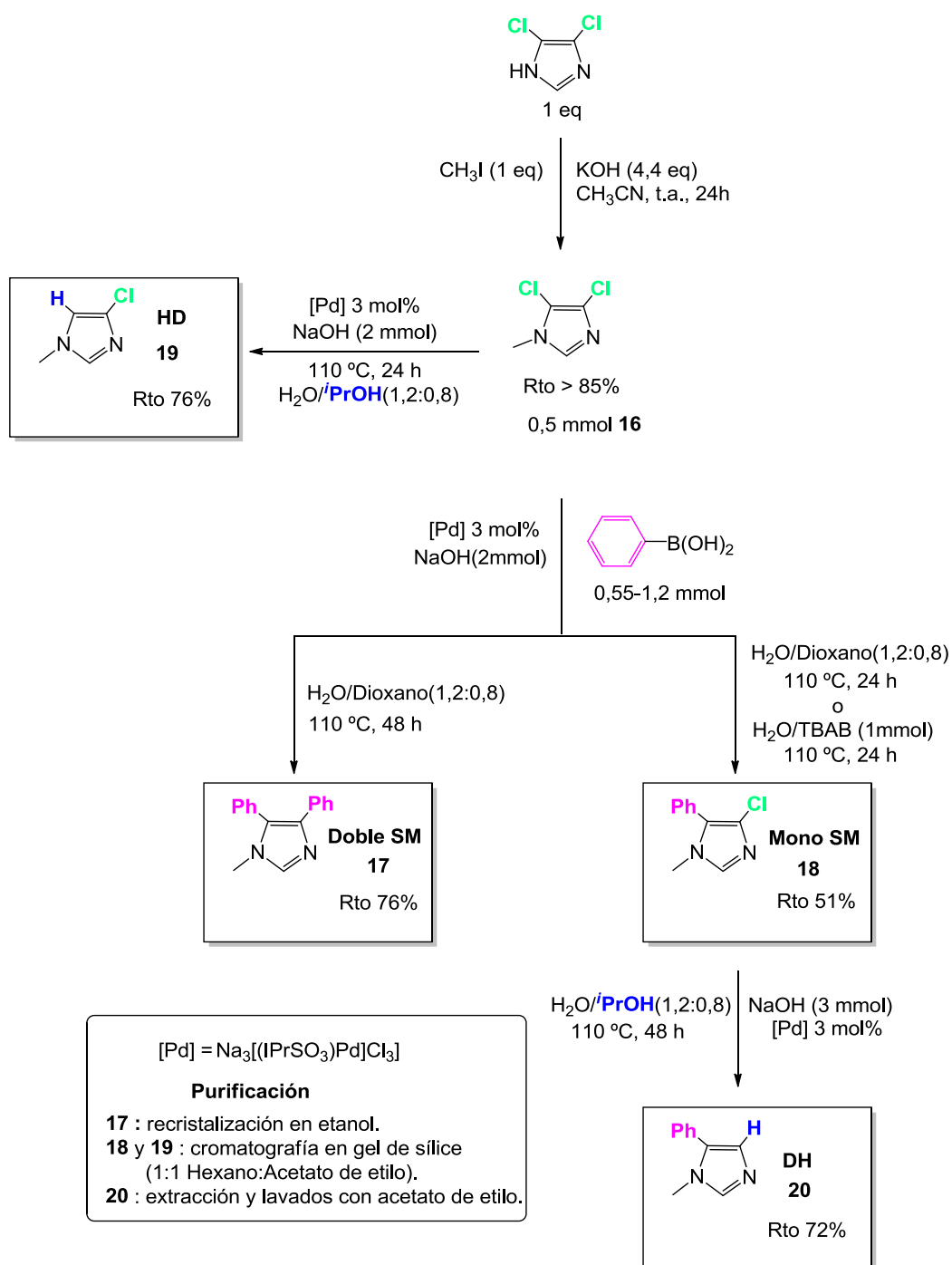


Entrada	t (h)	T (°C)	Select 16:18:otros (%) <sup>a</sup>
1	24	75	16:62:22 (6% di-SM)
2	48	75	17:60:23 (5% di-SM)
3 <sup>a</sup>	24	75	11:59:23 (6% di-SM)
4	6	110	6:63:31 (10% di-SM)
5	24	110	12:70:18 (10% di-SM)

<sup>a</sup>Selectividad medida por integración de señales en <sup>1</sup>H-RMN. <sup>b</sup>0,65 mmol de Ph-B(OH)<sub>2</sub>

En general, empleando el 1-metil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol, ha sido necesario utilizar unas condiciones más severas respecto al 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol. Si nos fijamos en la tabla V.3, apartado a, para que todo el imidazol de partida **16** reaccione es necesario mantener la reacción durante 48 h a 110 °C (compárese entradas 1, 2 y 3). Además, si observamos la optimización para el caso del producto de monoarilación, tabla V.3, apartado b, utilizando la temperatura de 75 °C no se completa la reacción (entradas 1 y 2) ni siquiera adicionando un ligero exceso adicional de ácido fenilborónico (entrada 3). Para obtener la mejor conversión hacia la formación del producto deseado (**18**) es necesario aumentar la temperatura a 110 °C (entradas 4 y 5).

De igual forma que para el caso del 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol, se ha diseñado una estrategia para la síntesis de distintos derivados del 1-metil-1*H*-imidazol, tal y como recoge el esquema V.8 donde también se indican los rendimientos en producto aislado y purificado. En el apartado V.4 se explica detalladamente todo el proceso experimental llevado a cabo para cada compuesto.



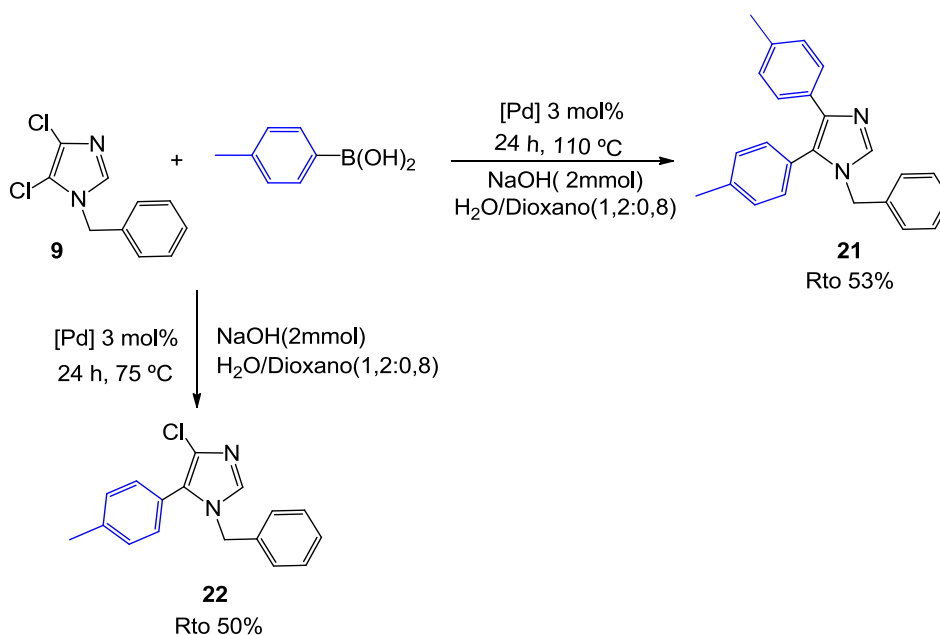
**Esquema V.8.** Estrategia sintética para la preparación de distintos 1-metil-1*H*-imidazoles.

### V.2.3. Reacción de Suzuki-Miyaura entre 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol y ácidos borónicos de distinta naturaleza.

Para estudiar el alcance y las limitaciones del protocolo descrito, se decidió emplear ácidos borónicos de distinta naturaleza con el objetivo de preparar los productos de acoplamiento cruzado sencillo y doble.

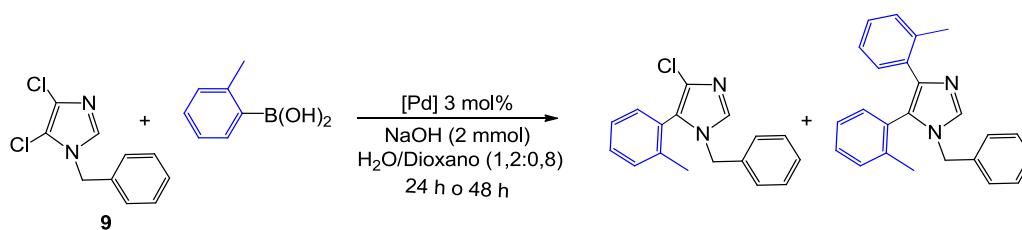
#### a) Con otros ácidos arilborónicos.

En primer lugar, se ensayó el acoplamiento del ácido 4-tolilborónico encontrando que es posible sintetizar selectivamente los compuestos de mono (**22**) y doble arilación (**21**), en condiciones de reacción similares a las descritas para la preparación de los **10** y **11**, según se recoge en el esquema V.9. Los productos fueron purificados mediante cromatografía de gel de sílice y aislados con los rendimientos mostrados.



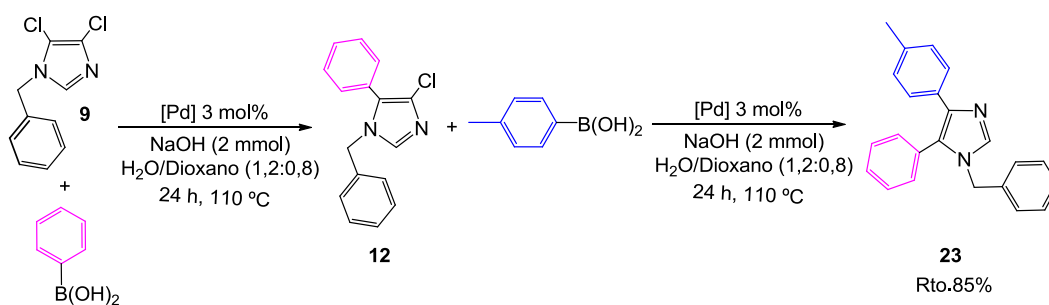
**Esquema V.9.** Doble y mono SM con ácido 4-tolilborónico.

Seguidamente se ensayó el acoplamiento del ácido 2-tolilborónico, un sustrato impedido estéricamente. Cabe destacar que la reacción se produce eficazmente, aunque desafortunadamente, no ha sido posible el aislamiento y purificación de los productos por técnicas convencionales de cromatografía de gel de sílice o recristalización, por lo que no se ha podido identificar inequívocamente cada uno de ellos ni calcular con precisión el porcentaje de conversión para cada producto (esquema V.10).



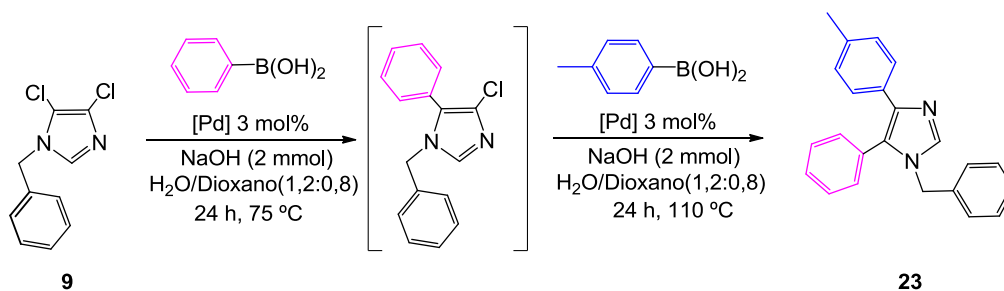
**Esquema V.10.** SM entre 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol y ácido 2-tolil borónico.

Estos resultados nos animaron a preparar un imidazol con dos grupos arilo diferentes en las posiciones 4 y 5 mediante sendas reacciones de SM consecutivas. Así, partiendo del compuesto con un grupo fenilo en posición 5 (**12**) por reacción con el ácido 4-tolilborónico, se preparó **23**, en las condiciones de reacción indicadas en el esquema V.11.



**Esquema V.11.** SM para la obtención de imidazoles diarilados asimétricos.

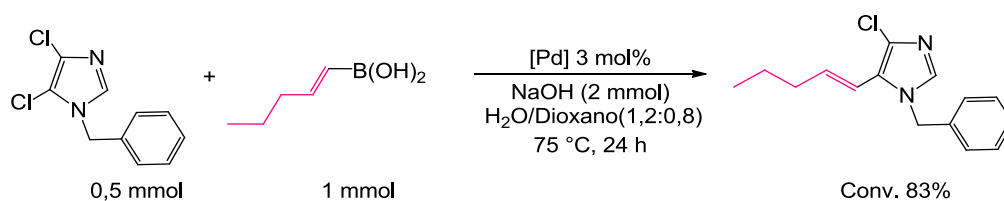
Finalmente, se planteó la preparación del compuesto **23** partiendo directamente de **9**, sin necesidad de aislar el compuesto **12**, en un proceso tándem “one pot” de dos reacciones de mono SM consecutivas (esquema V.12). Realizada la primera etapa, se deja enfriar la ampolla de reacción y se adiciona el ácido 4-tolilborónico y una nueva carga de catalizador para realizar el segundo ciclo de acoplamiento cruzado. El crudo de reacción es muy limpio mostrando la formación del compuesto esperado **23** de forma prácticamente exclusiva procediéndose a su purificación.



**Esquema V.12.** Proceso tándem “one pot”.

### Con ácidos vinilborónicos.

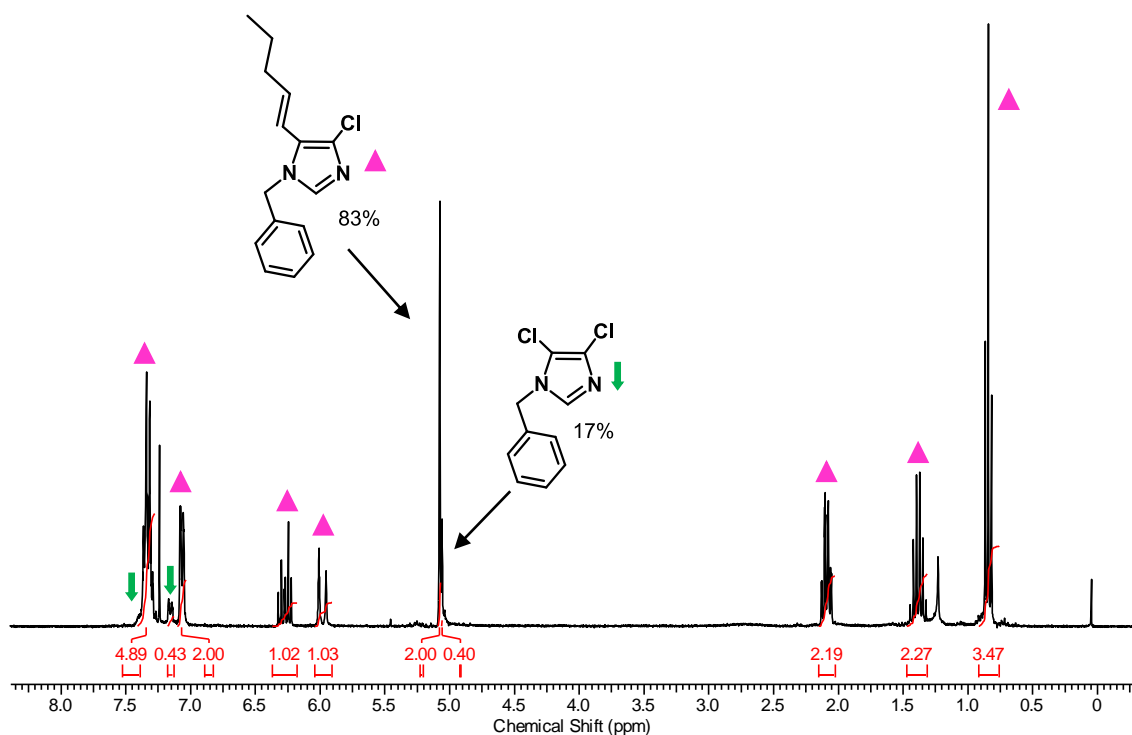
A continuación, se utilizó un ácido borónico de tipo vinílico. Debido a la facilidad de hidrodesborilación de este tipo de reactivos a temperaturas superiores a 60 °C, se optimizó el proceso sólo para obtener el producto de monoarilación, como se detalla en el esquema V.13. Como hemos visto en casos anteriores, la funcionalización de la posición C<sup>4</sup> exige temperaturas de 110 °C, a las que el ácido vinilborónico es poco estable en agua.



**Esquema V.13.** Mono SM con ácido 1-pentenilborónico

A pesar de adicionar un fuerte exceso del ácido borónico, la reacción no se completa, quedando un 17% de 1-bencil-4,5-dicloro-1H-imidazol sin reaccionar (figura V.4). La separación de producto y reactivo no fue posible mediante técnicas de cromatografía en gel de sílice, ya que ambos presentan un R<sub>f</sub> muy similar. Se probó a adicionar una cantidad adicional de 0,5 mmol de ácido borónico tras las 24 h de reacción, pero aún así no se consiguió la completa transformación del reactivo.

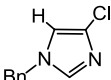
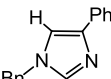
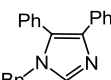
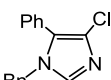
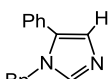
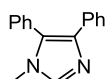
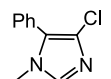
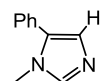
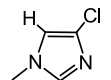
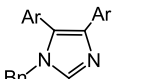
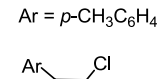
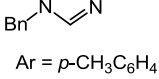




**Figura V.4.**  $^1\text{H}$  RMN de la reacción de monovinilación.

La tabla V.4, recoge las condiciones de reacción optimizadas para cada sustrato así como los rendimientos de producto por RMN y aislado, como resumen de todo este apartado V.2.

**Tabla V.4.** Síntesis de imidazoles a partir de la reacción de SM e HD.

Nº	Producto	T(°C),t(h)	Conv.(%) <sup>a</sup>	Rto RMN (%) <sup>b</sup>	Rto (%) <sup>c</sup>
1		110,24	85	79	56
2		110,24	100	63	40
3		110,6	100	88	63
4		75,24	100	82	40
5		110,24	100	83	69
6		110,48	100	87	76
7		110,24	100	70	51
8		110,48	100	>95	72
9		110,24	80	79	76
10	 Ar = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	110,24	100	89	53
11	 Ar = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75,24	100	68	50
12	 Ar = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	110,24	100	91	85

Condiciones generales: ImzCl<sub>2</sub> (0,50 mmol), [B]-(OH)<sub>2</sub> (0,55-1,20 mmol), Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] 3 mol%, NaOH (2-3 mmol) se mantuvieron en agitación vigorosa a la temperatura y tiempo descrito para cada caso. <sup>a</sup>Conv.(%) respecto al ImzCl<sub>2</sub> de partida. <sup>b</sup>Rto (%) por <sup>1</sup>H RMN. <sup>c</sup>Rto (%) producto aislado.

### V.3. Conclusiones.

- ✓ Se ha llevado a cabo reacciones de mono y doble arilación de SM a partir de 1-bencil(metil)-4,5-dicloro-1*H*-imidazol con buenas selectividades y rendimientos.
- ✓ La reacción de acoplamiento C-C llevada a cabo en medio H<sub>2</sub>O:PrOH sufre competencia con la reacción de hidrodeshalogenación, siendo la primera más lenta en las condiciones ensayadas. Esto hace posible hidrodeshalogenar la posición 5, más reactiva, y arilar la posición 4 en un solo proceso.
- ✓ Se ha optimizado la reacción de mono hidrodeshalogenación en posición C<sup>5</sup>-Cl en derivados de 4,5-dicloroimidazol.
- ✓ Se ha optimizado un protocolo eficiente y selectivo para la síntesis de una familia de derivados del 1-bencil(metil)-1*H*-imidazol combinando reacciones de SM e HD.
- ✓ Los resultados se han extendido al estudio de ácidos borónicos de distinta naturaleza, destacando en este punto un sencillo proceso tándem “one pot” de dos acoplamientos SM consecutivos para conducir a derivados de imidazol con arilos distintos en las posiciones 4 y 5 del ciclo.

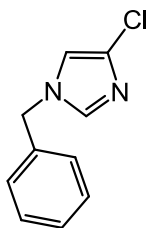
#### V.4. Parte experimental.

Todos los reactivos fueron usados tal como se recibieron de las casas comerciales, salvo que se indique lo contrario. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron en espectrómetros Varian 300 Mercury, 300 Unity o 500 Unity Plus de los servicios analíticos de la UAH. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) son relativos al  $\text{SiMe}_4$  ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y fueron medidos con referencias internas de  $\text{CDCl}_3$  ( $^{13}\text{C}$  y resonancias residuales de  $^1\text{H}$ ). Las multiplicidades se indican como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), sept (septuplete), m (multiplete). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercios. En los productos sintetizados no comerciales se realizaron, en los servicios analíticos de la Universidad de Alcalá, los análisis de espectrometría de masas (EM) por la técnica de electrospray (ESI), en modo de detección de iones positivos, en un espectrómetro de masas Agilent G3250AA LC/MSD TOF Multi. Los resultados se presentan como m/z (intensidad relativa al pico base =100).

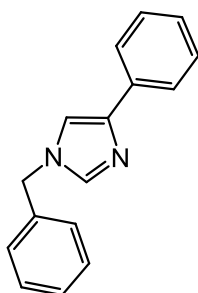
##### V.4.1. Preparación de la familia de 1-bencil-1*H*-imidazoles.

*Protocolo general:* En una ampolla bajo atmósfera inerte se hicieron reaccionar una mezcla de 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (0,50 mmol) con el ácido fenilborónico (0,55 mmol ó 1,20 mmol) para la reacción de SM (o en ausencia de éste para la reacción de HD), NaOH (2-3 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (3 mol%) en 2 mL de la mezcla  $\text{H}_2\text{O}$ :Dioxano (1,2:0,8) o  $\text{H}_2\text{O}$  más 1 mmol de TBAB previamente desoxigenada a 75 o 110 °C (o  $\text{H}_2\text{O}$ :*i*PrOH 1,2:0,8 en el caso de HD) con agitación vigorosa durante el tiempo de reacción estipulado (6-24 h). Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras separar por filtración el agente desecante, el disolvente se evaporó en el rotavapor a 40°C. Finalmente, se analizó el crudo de reacción por  $^1\text{H}$  RMN. La purificación de los productos, salvo que se indique lo contrario, se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice en mezclas 1:1 hexano:acetato de etilo.

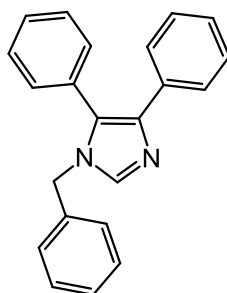
**1-Bencil-4-cloro-1*H*-imidazol (tabla V.4, entrada 1).** Siguiendo el protocolo general, 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (114 mg, 0,50 mmol), hidróxido de sodio (120 mg, 3,0 mmol) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (13 mg, 15 μmol) en una mezcla de agua (1,20 mL) e <sup>t</sup>PrOH (0,80 mL) se agitaron durante 24 h a 110 °C. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla 1:1 hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo un sólido cristalino blanco (54 mg, 56%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 5,03 (s, CH<sub>2</sub>, 2H), 6,77 (d, <sup>3</sup>J = 1,6 Hz, Im-*H*, 1H), 7,15-7,17 (m, Ar-*H*, 2H), 7,31-7,36 (m, Ar-*H*, 3H), 7,38 (d, <sup>3</sup>J = 1,5 Hz, Im-*H*, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 51,6 (CH<sub>2</sub>), 115,12 (C<sup>5</sup>), 127,5 (CH-Ar × 2), 128,6 (CH-Ar), 129,1 (CH-Ar × 2), 129,8 (C<sup>4</sup>), 135,0 (C-Ar), 135,7 (C<sup>2</sup>). ESI-MS (ion positivo, MeOH) m/z: 193,0529 [M+H]<sup>+</sup> (calc. 193,0527) 100%.



**1-Bencil-4-fenil-1*H*-imidazol (tabla V.4, entrada 2).**<sup>[18]</sup> Siguiendo el protocolo general, 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (114 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (154 mg, 1,2 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmol) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (13 mg, 15 μmol) en una mezcla de agua (1,20 mL) e <sup>t</sup>PrOH (0,80 mL) se agitaron durante 24 h a 110 °C. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla 1:1 hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo un sólido cristalino naranja (47 mg, 40%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 5,16 (s, CH<sub>2</sub>, 2H), 7,21-7,29 (m, Ar-*H* × 3, Im-*H*, 4H) 7,37-7,42 (m, Ar-*H*, 5H), 7,62 (s, Im-*H*, 1H), 7,80 (d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, Ar-*H*, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 51,0 (CH<sub>2</sub>), 114,9 (C<sup>5</sup>), 124,6 (CH-Ar × 2), 126,7 (CH-Ar), 127,2 (CH-Ar × 2), 128,2 (CH-Ar), 128,4 (CH-Ar × 2), 128,9 (CH-Ar × 2), 133,9, 135,8 (C-Ar), 137,4 (C<sup>2</sup>), 142,4 (C<sup>4</sup>).

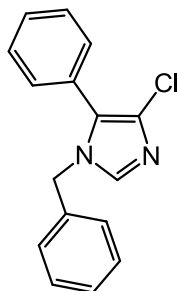


**1-Bencil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (tabla V.4, entrada 3).**<sup>[19]</sup> Siguiendo el protocolo general, 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (114 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (154 mg, 1,2 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (13 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) en una mezcla de agua (1,20 mL) y dioxano (0,80 mL) se agitaron durante 6 h a 110 °C. La reacción se puede llevar a cabo también en 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y TBAB (1 mmol, 323 mg) durante 24 h a 110 °C. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla 1:1 hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo un sólido cristalino blanco (98 mg, 63%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  4,96 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H), 6,96-6,98 (m, Ar-*H*, 2H) 7,12-7,14 (m, Ar-*H*, 1H), 7,18-7,22 (m, Ar-*H*, 4H), 7,25-7,28 (m, Ar-*H*, 3H), 7,35-7,42 (m, Ar-*H*, 3H), 7,47-7,49 (m, Ar-*H*, 2H), 7,71 (s, Im-*H*, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  48,9 ( $\text{CH}_2$ ), 126,5 (CH-Ar), 126,5 (CH-Ar  $\times$  2), 127,0 (CH-Ar  $\times$  2), 128,0 (CH-Ar), 128,2 (CH-Ar  $\times$  2), 128,8 (CH-Ar  $\times$  2), 129,0 (CH-Ar  $\times$  2, CH-Ar solapada), 130,3 (C-Ar), 131,0 (CH-Ar  $\times$  2), 134,1, 136,4 (C-Ar), 137,0 ( $\text{C}^2$ ), 138,0 ( $\text{C}^4$  o  $\text{C}^5$ ).

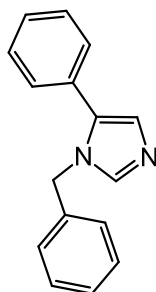


**1-Bencil-4-cloro-5-fenil-1*H*-imidazol (tabla V.4, entrada 4).** Siguiendo el protocolo general, 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (114 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (67 mg, 0,55 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (13 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) en una mezcla de agua (1,20 mL) y dioxano (0,80 mL) se agitaron durante 24 h a 75 °C. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla 1:1

hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo un aceite amarillo (54 mg, 40%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  5,02 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H), 6,96-6,98 (m, Ar-H, 2H), 7,26-7,30 (m, Ar-H, 5H), 7,34-7,41 (m, Ar-H, 3H), 7,43 (s, Im-H, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  49,8 ( $\text{CH}_2$ ), 126,9 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 127,5 ( $\text{C}^4$  o  $\text{C}^5$ ), 127,7 ( $\text{C-Ar}$ ), 127,8 ( $\text{C}^4$  o  $\text{C}^5$ ), 128,2 ( $\text{CH-Ar}$ ), 128,7 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 128,8 ( $\text{CH-Ar}$ ), 128,9 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 130,0 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 135,7 ( $\text{C-Ar}$ ), 135,7 ( $\text{C}^2$ ). ESI-MS (ion positivo, MeOH)  $m/z$ : 269,0834  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calc. 269,0840) 100%.



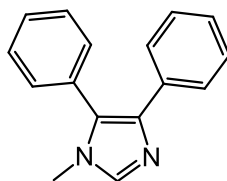
**1-Bencil-5-fenil-1H-imidazol:** (tabla V.4, entrada 5).<sup>[20]</sup> Siguiendo el protocolo general, 1-bencil-4-cloro-5-fenil-1H-imidazol (87 mg, 0,32 mmol), hidróxido de sodio (120 mg, 3,0 mmol) y  $\text{Na}_3[\text{IPr-SO}_3]\text{PdCl}_3$  (8 mg, 9,6  $\mu\text{mol}$ ) en una mezcla de agua (1,20 mL) e  $i\text{PrOH}$  (0,80 mL) se agitaron durante 24 h a 110  $^\circ\text{C}$ . El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla 1:1 hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo un aceite amarillo (52 mg, 69%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  5,13 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H), 6,98-7,01 (m, Ar-H, 2H), 7,13 (s, Im-H, 1H), 7,27-7,37 (m, Ar-H, 8H), 7,57 (s, Im-H, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  48,7 ( $\text{CH}_2$ ), 126,5 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 127,8 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 127,9 ( $\text{CH-Ar}$ ), 128,1 ( $\text{CH-Ar}$ ), 128,5 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 128,7 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 129,6 ( $\text{C}^4$ ), 133,3, 136,6, ( $\text{C-Ar}$ ), 138,5 ( $\text{C}^2$ )



### V.4.2. Preparación de la familia de 1-metil-1*H*-imidazoles.

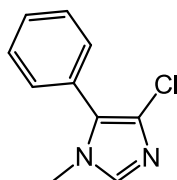
*Protocolo general:* En una ampolla bajo atmósfera inerte se hicieron reaccionar una mezcla de 1-metil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (0,50 mmol) con el ácido fenil borónico (0,55 mmol ó 1,20 mmol) para la reacción de Suzuki o en ausencia de éste para la reacción de hidrodeshalogenación, NaOH (2-3 mmol) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (3 mol%) en 2 mL de la mezcla H<sub>2</sub>O:Dioxano (1,2:0,8) o H<sub>2</sub>O más 1 mmol de TBAB previamente desoxigenada a 110 °C (o H<sub>2</sub>O:PrOH 1,2:0,8 en el caso de HD) con agitación vigorosa durante el tiempo de reacción estipulado (24-48 h). Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras separar por filtración el agente desecante, el disolvente se evaporó en el rotavapor a 40 °C. Finalmente, se analizó el crudo de reacción por <sup>1</sup>H RMN. La purificación de los productos será detallada para cada caso particular.

**1-Metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (tabla V.4, entrada 6).**<sup>[21]</sup> Siguiendo el protocolo general, 1-metil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (76 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (154 mg, 1,2 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmol) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (13 mg, 15 µmol) en una mezcla de agua (1,20 mL) y dioxano (0,80 mL) se agitaron durante 48 h a 110 °C. El crudo resultante se purificó mediante recristalización en etanol obteniendo un sólido cristalino blanco (90 mg, 76%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3,47 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 7,08-7,22 (m, Ar-*H*, 3H), 7,31-7,34 (m, Ar-*H*, 2H), 7,40-7,48 (m, Ar-*H*, 5H), 7,58 (s, Im-*H*, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 32,2 (CH<sub>3</sub>), 126,4 (CH-Ar × 2), 126,6 (CH-Ar × 2), 128,1 (CH-Ar × 2), 128,6 (CH-Ar × 2), 129,0 (CH-Ar × 2, C<sup>4</sup> solapada), 129,0 (CH-Ar), 130,5 (C-Ar), 130,7 (CH-Ar), 134,5 (C-Ar), 137,4 (C<sup>2</sup>), 138,1 (C<sup>5</sup>).

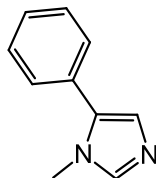




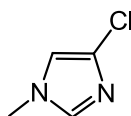
**1-Metil-4-cloro-5-fenil-1*H*-imidazol (tabla V.4, entrada 7).** Siguiendo el protocolo general, 1-metil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (76 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (67 mg, 0,55 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (13 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) en una mezcla de agua (1,20 mL) y dioxano (0,80 mL) se agitaron durante 24 h a 110 °C o también se puede llevar a cabo la reacción en 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y TBAB (1 mmol, 323 mg) durante 24 h a 110 °C. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla 1:1 hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo un aceite amarillo (49 mg, 51%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,56 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 7,37-7,41 (m, Ar-*H*  $\times$  3, Im-*H*, 4H), 7,44-7,47 (m, Ar-*H*, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  33,3 ( $\text{CH}_3$ ), 127,7 ( $\text{C}^5$ ), 128,6 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 128,7 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 129,7 ( $\text{CH-Ar}$ ), 136,0 ( $\text{C}^2$ ). ESI-MS (ion positivo, MeOH)  $m/z$ : 193,0524  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calc. 193,0527) 100%.



**1-Metil-5-fenil-1*H*-imidazol (tabla V.4, entrada 8).**<sup>[22]</sup> Siguiendo el protocolo general, 1-metil-4-cloro-5-fenil-1*H*-imidazol (53 mg, 0,27 mmol), hidróxido de sodio (120 mg, 3,0 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (7, 8  $\mu\text{mol}$ ) en una mezcla de agua (1,20 mL) y dioxano (0,80 mL) se agitaron durante 24 h a 110 °C. El crudo resultante se lavó con acetato de etilo y se llevó a completa sequedad obteniendo un sólido beige cristalino (31 mg, 72%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,65 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 7,09 (s, Im-*H*, 1H), 7,33-7,42 (m, Ar-*H*, 5H), 7,51 (s, Im-*H*, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  32,7 ( $\text{CH}_3$ ), 127,2 ( $\text{CH-Ar}$ ), 128,1 ( $\text{CH-Ar}$ ), 128,5 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 128,8 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 129,4 ( $\text{C-Ar}$ ), 138,8 ( $\text{C}^2$ ).

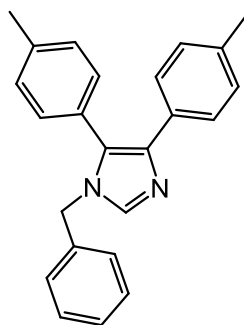


**1-Metil-4-cloro-1*H*-imidazol (Tabla V.4, entrada 9).**<sup>[23]</sup> Siguiendo el protocolo general, 1-metil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (76 mg, 0,50 mmol), hidróxido de sodio (120 mg, 3,0 mmol) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (13 mg, 15 μmol) en una mezcla de agua (1,20 mL) y <sup>t</sup>PrOH(0,80 mL) se agitaron durante 24 h a 110 °C. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla 1:1 hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo un aceite amarillo (44 mg, 76%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3,62 (s, CH<sub>3</sub>-, 3H), 6,75 (d, <sup>3</sup>J = 1,6 Hz, Im-*H*, 1H), 7,25 (s, Im-*H*, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 34,5 (CH<sub>3</sub>), 116,1 (C<sup>4</sup>), 128,4 (C<sup>5</sup>), 136,0 (C<sup>2</sup>).

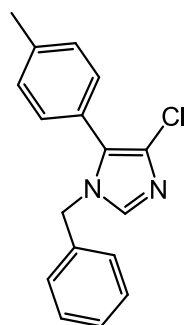


#### V.4.3. Preparación de derivados del 1-Bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol con ácidos borónicos de distinta naturaleza.

**1-Bencil-4,5-di(*p*-tolil)-1*H*-imidazol (tabla V.4, entrada 10).** Siguiendo el protocolo general, 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (114 mg, 0,50 mmol), ácido 4-tolilborónico (163 mg, 1,2 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmol) y Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] (13 mg, 15 μmol) en una mezcla de agua (1,20 mL) y dioxano (0,80 mL) se agitaron durante 24 h a 110 °C. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla 1:1 hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo un sólido cristalino blanco (90 mg, 53%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2,28 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,39 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 4,95 (s, CH<sub>2</sub>, 2H), 6,98-7,04 (m, Ar-*H*, 4H), 7,09-7,12 (m, Ar-*H*, 2H), 7,17-7,19 (m, Ar-*H*, 2H), 7,25-7,32 (m, Ar-*H*, 3H), 7,40-7,44 (m, Ar-*H*, 2H), 7,63 (s, Im-*H*, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 21,2 (CH<sub>3</sub>), 21,4 (CH<sub>3</sub>), 48,6 (CH<sub>2</sub>), 126,2 (CH-Ar × 2), 126,7 (CH-Ar × 2), 127,3 (C-Ar), 127,7 (CH-Ar), 128,3 (C<sup>4</sup> o C<sup>5</sup>), 128,6 (CH-Ar × 2), 128,7 (CH-Ar × 2), 129,5 (CH-Ar × 2), 130,6 (CH-Ar × 2), 131,5 (C-Ar), 135,7 (C-Ar), 136,6 (C-Ar), 136,6 (C<sup>2</sup>), 137,9 (C<sup>4</sup> o C<sup>5</sup>), 138,3 (C-Ar). ESI-MS (ion positivo, MeOH) m/z: 339,1858 [M+H]<sup>+</sup> (calc. 339,1856) 100%.

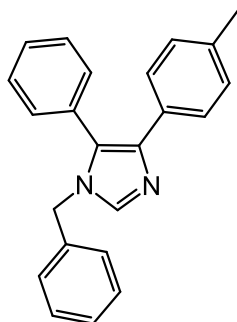


**1-Bencil-4-cloro-5-(*p*-tolil)-1*H*-imidazol (tabla V.4, entrada 11).** Siguiendo el protocolo general, 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (114 mg, 0,50 mmol), ácido 4-tolilborónico (82 mg, 0,55 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (13 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) en una mezcla de agua (1,20 mL) y dioxano (0,80 mL) se agitaron durante 24 h a 75 °C. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla 1:1 hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo un aceite incoloro (71 mg, 50%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2,37 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 5,03 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H), 6,97-7,01 (m, Ar-*H*, 2H), 7,15-7,23 (m, Ar-*H*, 4H), 7,26-7,37 (m, Ar-*H*, 3H), 7,56 (s, Im-*H*, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  21,4 ( $\text{CH}_3$ ), 48,6 ( $\text{CH}_2$ ), 124,3 ( $\text{C}^4$  o  $\text{C}^5$ ), 127,0 ( $\text{CH}-\text{Ar} \times 2$ ), 128,3 ( $\text{CH}-\text{Ar}$ ), 129,0 ( $\text{CH}-\text{Ar} \times 2$ ), 129,1 ( $\text{C}-\text{Ar}$ ), 129,5 ( $\text{CH}-\text{Ar} \times 2$ ), 129,9 ( $\text{CH}-\text{Ar} \times 2$ ), 135,4 ( $\text{C}^2$ ), 135,6 ( $\text{C}-\text{Ar}$ ), 139,0 ( $\text{C}^4$  o  $\text{C}^5$ ). ESI-MS (ion positivo, MeOH)  $m/z$ : 283,1002 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (calc. 283,0997) 100%.



**1-Bencil-4(*p*-tolil)-5-fenil-1*H*-imidazol (tabla V.4, entrada 12).** Siguiendo el protocolo general, 1-bencil-4-cloro-5-fenil-1*H*-imidazol (46 mg, 0,17 mmol), ácido 4-tolilfenilborónico (26 mg, 0,19 mmol), hidróxido de sodio (26 mg, 0,69 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (4 mg, 4,5  $\mu\text{mol}$ ) en una mezcla de agua (0,60 mL) y dioxano (0,40 mL) se agitaron durante 24 h a 110 °C. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando una mezcla 1:1 hexano:acetato de etilo como eluyente obteniendo un sólido cristalino blanco (47 mg, 85%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  2,28 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 4,97 (s,  $\text{CH}_2$ ,

2H), 6,97-7,03 (m, Ar-*H*, 4H), 7,20-7,28 (m, Ar-*H*, 5H), 7,37-7,40 (m, Ar-*H*, 5H), 7,68 (s, Im-*H*, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  21,2 ( $\text{CH}_3$ ), 49,1 ( $\text{CH}_2$ ), 126,4 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 127,0 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 127,1 ( $\text{C-Ar}$ ), 128,0 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 128,7 ( $\text{C}^5$  solapada), 128,8 ( $\text{CH-Ar}$ ), 128,6 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 129,0 ( $\text{CH-Ar} \times 2$ ), 129,6 ( $\text{C-Ar}$ ), 130,0 ( $\text{C-Ar}$ ), 130,3, ( $\text{C-Ar}$ ), 130,7, ( $\text{C-Ar}$ ), 135,9 ( $\text{C-Ar}$ ), 136,3 ( $\text{C}^2$ ), 136,4 ( $\text{C}^4$ ), 137,1 ( $\text{C-Ar}$ ). ESI-MS (ion positivo, MeOH)  $m/z$ : 325,1705  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calc. 325,1699) 100%.



#### V.4.4. Reacción tándem “one pot”.

Siguiendo el protocolo general, 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol (114 mg, 0,50 mmol), ácido fenilborónico (67 mg, 0,55 mmol), hidróxido de sodio (80 mg, 2,0 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (13 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) en una mezcla de agua (1,20 mL) y dioxano (0,80 mL) se agitaron durante 24 h a 75 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar y, bajo atmósfera de argón, se adicionó ácido 4-tolilfenilborónico (82 mg, 0,55 mmol) y  $\text{Na}_3[(\text{IPr-SO}_3)\text{PdCl}_3]$  (13 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se mantuvo durante 24 h a 110 °C. Finalmente, la mezcla se dejó enfriar. A continuación, se extrajo con acetato de etilo ( $3 \times 20$  mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras separar por filtración el agente desecante, el disolvente se evaporó en el rotavapor a 40 °C. Finalmente, se analizó el crudo de reacción por  $^1\text{H}$  RMN obteniendo >95% del producto deseado (1-bencil-4(*p*-tolil)-5-fenil-1*H*-imidazol).

## V.5. Bibliografía.

- [1] a) Xi, N.; Huang, Q.; Liu, L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C.A, Scriven, E.F.V, Taylor, R.J.K., Eds.; Elsevier: Oxford, 2008, Vol.4, pp 143-364. b) De Luca, L. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23
- [2] Diéz-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676.
- [3] Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4571-4624.
- [4] Antolini, M.; Bozzoli, A.; Ghiron, C.; Kennedy, G.; Rossi, T.; Ursini, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1023-1028.
- [5] Wang, L.; Woods, K. W.; Li, Q.; Barr, K. J.; McCroskey, R. W.; Hannick, S. M.; Gherke, L.; Credo, R. B.; Hui, Y.-H.; Marsh, K.; Warner, R.; Lee, J. Y.; Zielinski-Mozng, N.; Frost, D.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1697-1711.
- [6] Schnürch, M.; Flasik, R.; Khan, A. F.; Spina, M.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283-3307.
- [7] Vichier-Guerre, S.; Dugue, L.; Pochet, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6347-6350.
- [8] Kumar, P. V.; Lin, W.-S.; Shen, J.-S.; Nandi, D.; Lee, H. M. *Organometallics* **2011**, *30*, 5160-5169.
- [9] Gracias, V.; Gasiecki, A. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3183-3186.
- [10] a) Chiong, H. A.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449-1451. b) Joo, J. M.; Toure, B. B.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4911-4920.
- [11] a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Di Fiore, A.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5436-5445. b) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Di Fiore, A.; Marchetti, C.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6060-6072. c) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8543-8546.
- [12] Sandtorv, A. H.; Björsvik, H.-R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3231-3243.
- [13] Garrido, R.; Hernández-Montes, P. S.; Gordillo, Á.; Gómez-Sal, P.; López-Mardomingo, C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2015**, *34*, 1855-1863.
- [14] Tan, J.; Chen, Y.; Li, H.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8871-8876.
- [15] Dufert, M. A.; Billingsley, K. L.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12877-12885.
- [16] Bittermann, A.; Haerter, P.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2079-2090.
- [17] Patil, S.; Deally, A.; Gleeson, B.; Mueller-Bunz, H.; Paradisi, F.; Tacke, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, *24*, 781-793.
- [18] a) Pooi, B.; Lee, J.; Choi, K.; Hirao, H.; Hong, S. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9231-9245 b) Joo, J. M.; Toure, B. B.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4911-4920.
- [19] Li, Y.; Chao, A.; Fleming, F. F. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2111-2113.
- [20] Skogh, A.; Fransson, R.; Skoeld, C.; Larhed, M.; Sandstroem, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12251-12256.
- [21] a) Wroblewska, A.; Mloston, G.; Heimgartner, H. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1448-1452 b) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Di Fiore, A.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5436-5445.
- [22] a) Chen, S.; Graceffa, R. F.; Boezio, A. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 16-19 b) Van Den Berge, E.; Robiette, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12220-12223.
- [23] Noyce, D. S.; Stowe, G. T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3762-37626.



***Anexo***

---

“I have not failed. I've just found 10,000 ways that won't work”

Thomas A. Edison





## A. Reacciones fallidas.

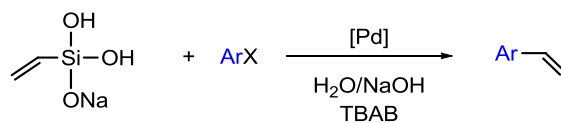
A continuación, se resume los ensayos realizados para llevar a cabo diferentes reacciones de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo, catalizadas por complejos NHC-Pd(II) en medio acuoso y cuyos resultados han sido infructuosos.


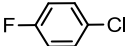
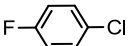
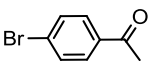
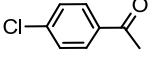
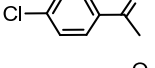
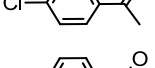
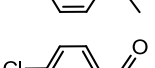
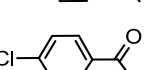
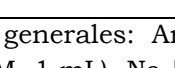
### A.1. Reacciones de vinilación.

Como se ha explicado a lo largo de esta memoria, nuestro grupo de investigación ha estudiado procesos de síntesis de bifenilos y estirenos llevados a cabo en agua, empleando haloarenos (iodo y bromoarenos), organosilanos y Pd(OAc)<sub>2</sub> o complejos de paladio con ligandos con grupos poliéter como precatalizadores. Sin embargo, estos sistemas catalíticos eran ineficaces empleando cloruros de arilo.<sup>[1]</sup>

Por este motivo, el capítulo II de esta Tesis, se centró en la reacción de Hiyama en medio acuoso empleando cloroarenos. Con el fin de obtener un método sintético también eficaz para la obtención de una familia de estirenos a partir de cloruros de arilo y vinilsilanos, se trabajó con diferentes sustratos para optimizar las condiciones de reacción. En la tabla A.1 se recogen algunos de los resultados más relevantes obtenidos para esta reacción.

Como en el caso de la reacción de Hiyama, todas las disoluciones de NaOH acuoso fueron desoxigenadas previamente a su uso. En una ampolla bajo atmósfera inerte de argón, se adicionan todos los reactivos (siendo el último el precatalizador). Seguidamente, la mezcla se introdujo en un baño de silicona a la temperatura indicada (Tabla A.1) con agitación vigorosa. En la mayoría de los casos se empleó una rampa de temperatura de entre 60 y 120 o 140 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo tres veces con acetato de etilo (con el fin también de poder analizar la posible formación de estilbenos). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El agente desencante se eliminó por filtración y el disolvente a vacío en un rotavapor. El crudo de reacción se analizó por <sup>1</sup>H-RMN.

**Tabla A.1** Resultados obtenidos de la reacción de vinilación.<sup>a</sup>

Entrada	ArX	[Pd] mol%	t (h)	T(°C)	NaOH (M)	Conv(%) <sup>c</sup> .
1		2	20	90	2	--
2		2	20	60-120	3	--
3		2	20	60-140	3	--
4		0,5	3	60-140	0,5	100
5		0,5	3	60-140	0,5	14
6		0,5	3	60-140	1	4
7		0,5	6	60-140	0,5	16
8		0,5	3	140	0,5	--
9 <sup>b</sup>		0,5	3	80	1,5	--
10		0,5	3	140	0,5	--

<sup>a</sup>Condiciones generales: ArX (0,5 mmol), vinilsilanolato (2 mmol), TBAB (1 mmol), NaOH (0,5-3 M, 1 mL), Na<sub>2</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl(acac)] (0,5-2 mol%), utilizando una rampa de temperatura de 60 a 140 °C durante 3-20 h. <sup>b</sup>Sin TBAB, H<sub>2</sub>O:PrOH (0,6:0,4 mL).

<sup>c</sup>Conversiones medidas por <sup>1</sup>H RMN.

Para el caso del 1-cloro-4-fluorobenceno, la reacción no ha tenido lugar en ninguno de los casos, (entradas 1-3), a pesar de haber aumentado la temperatura hasta 140 °C, adicionado 2 mol% de carga de precatalizador, y emplear un medio 3 M de NaOH.

A continuación, se empleó 4-bromoacetofenona obteniendo una conversión completa hacia la formación del estireno correspondiente (entrada 4). De la misma forma y bajo las mismas condiciones, se llevó a cabo la reacción pero con 4-cloroacetofenona (entrada 5), llegando solamente a un 14% de conversión. Con la meta de mejorar este resultado, se hicieron más

ensayos, que no produjeron una conversión más elevada, a pesar de aumentar la concentración de base (entrada 6) o el tiempo de reacción (entrada 7).

Además, es destacable que no se produce el estireno deseado ni siquiera a nivel de trazas si no se emplea una rampa de temperatura (entrada 8). Este hecho puede atribuirse a que el precatalizador descompone rápidamente a temperatura elevada. Para completar el estudio para este sustrato, se intentó llevar la reacción empleando  $\text{H}_2\text{O}:\text{PrOH}$  como disolvente pero también la prueba fue infructuosa (entrada 9).

Finalmente, el empleo de un cloroareno hidrosoluble, como el ácido 4-clorobenzoico, tampoco mejoró el resultado obtenido (entrada 10).

Se puede concluir que, hasta el momento, no se ha podido optimizar las condiciones de reacción necesarias para la obtención de estirenos con buenos resultados a partir de la reacción entre cloruros de arilo y vinilsilanos.

## A.2. Reacción de Heck.

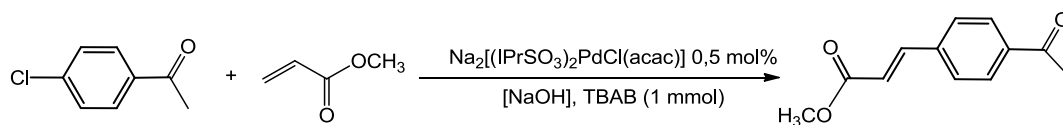
Como se ha explicado con anterioridad en el capítulo I de esta memoria, la reacción de acoplamiento C-C entre un haluro de arilo y un alqueno es denominada reacción de Heck.

Hasta el momento, hay pocos estudios en la bibliografía donde sobre reacciones de Heck en agua empleando cloruros de arilo.<sup>[2-4]</sup> Además, en todos los casos, los resultados muestran un rendimiento pobre hacia la formación de los estirenos correspondientes, y en ninguno de los casos, se emplean NHC-Pd como precatalizadores.

En los casos estudiados en la bibliografía en que se emplean complejos NHC-Pd como precatalizadores sólo se hace referencia al uso de bromo o iodoarenos como sustratos de reacción.<sup>[5-7]</sup> Por ello, otro reto que nos propusimos, fue llevar a cabo la reacción de Heck en agua empleando cloroarenos y  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)_2\text{PdCl}(\text{acac})]$  como precatalizador. Desafortunadamente, al igual que para el caso de las pruebas realizadas en la reacción de vinilación, no pudimos obtener satisfactoriamente los productos esperados. A modo de ejemplo, en la tabla A.2 se recogen algunas de las pruebas realizadas.

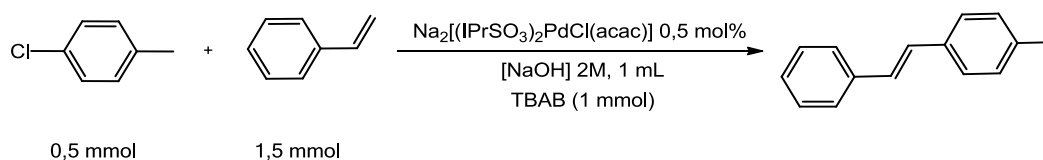
**Tabla A.2** Reacción de Heck

## a) Pruebas con acrilato de metilo



Entrada	ArCl (mmol)	Acrilato (mmol)	t (h)	NaOH (M)	Conv.(%)
1	0,5	2	15	0,5	--
2	0,5	1,5	18	2	--

## b) Pruebas con estireno



Entrada	t (h)	T (°C)	Conv. (%)
1	18	100	--
2	7	140	--

En todas las pruebas realizadas se recuperan los sustratos de partida. Cabe destacar que en el apartado b, durante el transcurso de la reacción se forma un gel viscoso que no ha podido ser caracterizado por  $^1\text{H}$  RMN. Este hecho puede ser atribuido a la formación de polímeros de estireno.

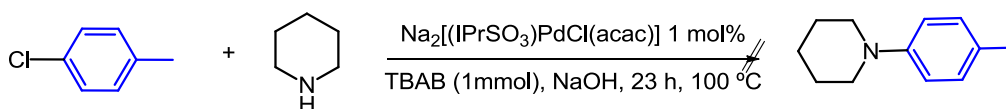
### A.3. Aminación de Buchwald-Hartwig.

Una alternativa muy interesante a los métodos tradicionales y poco eficientes de síntesis de enlaces C-N en compuestos aromáticos, tales como la aminación reductiva o la sustitución nucleofílica, es la reacción de Buchwald-Hartwig, que permite la formación de enlaces C-N mediante una reacción de acoplamiento cruzado entre aminas y haluros de arilo catalizada por paladio.<sup>[8]</sup>

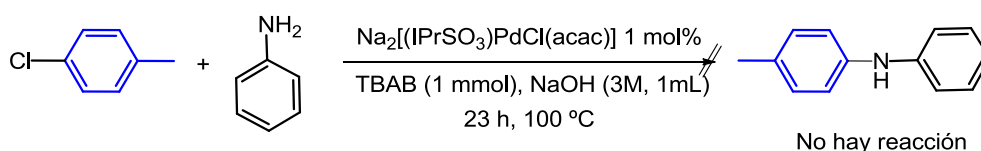
Desde que en 2008, Lipshutz y col.<sup>[9]</sup> demostraran la alta eficiencia del succinato de polioxietileno- $\alpha$ -tocoferol (TPGS-750M) como medio micelar no iónico, para reacciones de metátesis de olefinas y de formación de enlaces C-C y C-N, tales como Suzuki-Miyaura, Heck, Sonogashira y aminación de Buchwald-Hartwig en agua, se han desarrollado sistemas catalíticos muy eficaces para esta última reacción empleando agua como disolvente. Sin embargo, hay muy pocos ejemplos con cloruros de arilo como sustrato.<sup>[10,11]</sup>

Por otro lado, el desarrollo de la preparación de nuevos complejos NHC de paladio y su aplicabilidad en la formación de enlaces C-N, ha conducido a excelentes resultados, incluso en condiciones de reacción moderadas<sup>[12,13]</sup> y empleando cloruros de arilo. En muchos casos, la reacción se lleva a cabo en medio orgánico<sup>[14]</sup> o incluso sin disolvente<sup>[15]</sup>, aunque hay estudios que demuestran que el empleo del agua en la aminación de Buchwald-Hartwig favorece la formación del enlace C-N.<sup>[16]</sup>

Por ello, nos pareció conveniente utilizar el complejo  $\text{Na}_2[(\text{IPr}-\text{SO}_3)\text{PdCl}(\text{acac})]$  e intentar llevar a cabo la reacción en agua empleando diferentes sustratos y condiciones. A modo de ejemplo, la tabla A.3 resume alguno de los resultados obtenidos.

**Tabla A.3** Ensayos realizados en la reacción de Buchwald-Hartwig.**a) Con piperidina**

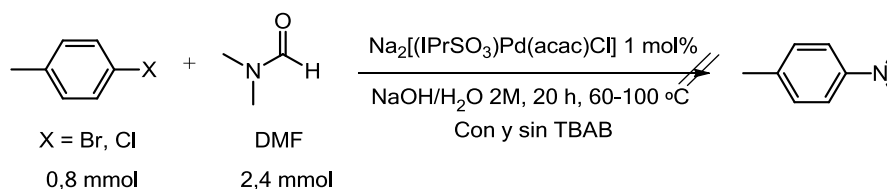
Entrada	NaOH M (mL)	Conversión medida por $^1\text{H}$ RMN (%)
1	2 (1mL)	Homoacoplamiento (<5%) y tolueno
2	3 (1mL)	Homoacoplamiento (<10%) y tolueno
3	3 (0,5 mL)	No hay reacción

**b) Con anilina**

En todos los ensayos realizados, no se han obtenido los productos de acoplamiento incluso probando diferentes sustratos (piperidina y anilina) con el 4-clorotolueno. Desafortunadamente siempre se recuperaron los reactivos de partida, y en algún caso se apreció la formación de subproductos no deseados derivados de reacciones tales como hidrodeshalogenación (tolueno) y homoacoplamiento (4,4'-dimetil-1-1'-bifenilo), (tabla A.3, apartado a, entradas 1 y 2).

Además, se han realizado pruebas con diferentes bases, tales como KOH y  $\text{NaO}^t\text{Bu}$ , e incluso sin emplear disolvente en la reacción y en ninguno de los casos se ha obtenido el producto deseado.

Nuestro intento por llevar a cabo la formación de enlaces C-N, nos hizo probar también con la N,N'-dimetilformamida (DMF) como sustrato de acoplamiento, tal y como se representa en el esquema A.1, pero ninguna de las pruebas realizadas nos proporcionó el producto esperado, sólo en alguna ocasión, como ya se ha comentado anteriormente, se observó la formación de trazas de subproductos de homoacoplamiento, cuando la temperatura se elevó a más de 80 °C .



**Esquema A.1.** Reacción de aminación entre ArX y amidas.

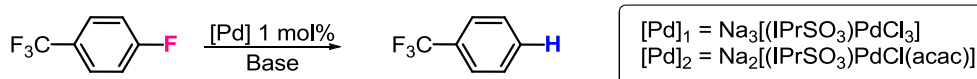
Cabe destacar que, en todas las pruebas realizadas, la formación de gran cantidad de Pd negro es inmediata, hecho que nos puede llevar a pensar que la desactivación del catalizador en presencia de compuestos nitrogenados de este tipo pueda ser la posible causa de la falta de eficacia de la reacción de acoplamiento C-N, al menos en las condiciones de reacción ensayadas.

#### A.4. Hidrodesfluoración.

El uso de compuestos organofluorados en la industria no es un hecho que pueda ser subestimado, ya que la estabilidad del enlace  $\text{Csp}^2\text{-F}$  y su naturaleza inerte permite que los fluorocarbonos persistan en el medio ambiente durante períodos de tiempo prolongados. Muchos de estos compuestos son bioacumulativos y tóxicos (como por ejemplo el ácido perfluorooctanoico) o actúan como gases de potente efecto invernadero (como el  $\text{CH}_2\text{F}_2$  y  $\text{CF}_4$ ).<sup>[17]</sup>

Por ello, otro gran reto de la comunidad científica es poder transformar estas especies tóxicas en inocuas, siendo una vía factible el hacerlo a través de la reacción de hidrodesfluoración catalizada por complejos de metales de transición, como el protocolo desarrollado por el grupo de investigación de Peris.<sup>[18]</sup>

Por estos antecedentes, se ha intentado llevar a cabo la hidrodesfluoración en medio acuoso empleando los complejos NHC-Pd (II) sulfonados. Se han realizado diferentes pruebas con distintas condiciones de reacción, recogidas en la tabla A.4. En casi todos los casos, sólo recuperamos los reactivos de partida prácticamente inalterados. Estas reacciones se han analizado mediante  $^{19}\text{F}$  RMN una vez elaboradas según el protocolo habitual de trabajo.

**Tabla A.4.** Resultados obtenidos en la reacción de hidrodesfluoración.

Entrada	Base (mmol)	Disolvente (mL)	[Pd]	t (h)	T (°C)	Conv.(%)
1	NaOH (3)	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH 1:1 (1)	<b>2</b>	18	80	--
2 <sup>a</sup>	NaOH(3)	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH 1:1 (1)	<b>2</b>	18	80	--
3	NaOH (3)	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH 1:1 (1)	<b>2</b>	18	80	--
4	NaOH (3)	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH 1:1 (1)	<b>1</b>	18	80	<30
5	NaOH (3)	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH 1:1 (1)	<b>1</b>	18	80	--
6 <sup>b</sup>	<sup>t</sup> BuONa(0.3)	<i>i</i> PrOH (2)	<b>2</b>	4	80	6
7	NaOH (3)	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH 1:1 (1)	<b>2</b>	20	100	--
8	NaOH (3)	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH 1:1 (1)	<b>1</b>	20	100	--
9	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.27)	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH 1:2 (3)	<b>2</b>	20	100	--
10	NaOH (3)	H <sub>2</sub> O/ <i>i</i> PrOH 1:1 (1)	<b>2</b>	18	60	--

*Condiciones generales:* ArF (0,5 mmol), NaOH (0,3-3M, 1 mL), [Pd] (1 mol%), 60-100 °C durante 4-20 h. <sup>a</sup>Se usa 4-fluorotolueno como fluoruro de arilo. <sup>b</sup>Condiciones generales empleadas en la Ref 18.

Dada la naturaleza hidrofóbica del 4-fluorotolueno, incluso a altas temperaturas, ha sido necesario trabajar con mezclas H<sub>2</sub>O/*i*PrOH para facilitar su solubilización. Como se puede observar, todos los resultados fueron infructuosos y además poco reproducibles ya que sólo se ha obtenido una conversión del 30% aprox. del producto deseado en una ocasión (compárese entradas 4 y 5). Debido a estos resultados poco repetitivos e improductivos se decide descartar por el momento el estudio de esta reacción.

### A.5. Formación de enlace C-S

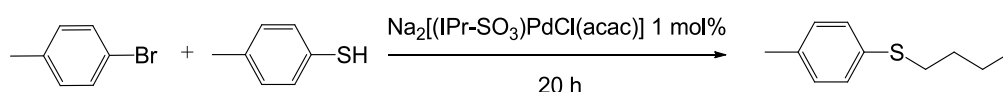
Los sulfuros y sus derivados, son compuestos importantes en química orgánica, donde destaca su aplicabilidad como subestructuras en moléculas biológicamente activas o como monómeros en química de polímeros.<sup>[19]</sup> Consecuentemente, se han desarrollado muchos métodos sintéticos para este tipo de moléculas, como la condensación entre haluros de alquilo con tiolatos<sup>[20]</sup> o la reducción de sulfonas o sulfóxidos con agentes reductores fuertes como el DIBAL-H o el LiAlH<sub>4</sub>.<sup>[21]</sup> Sin embargo, estos métodos clásicos presentan bastantes limitaciones: laboriosos protocolos de elaboración de muestras, bajos rendimientos y drásticas condiciones de reacción.



Una alternativa más eficaz es la proporcionada por las reacciones catalizadas por metales de transición, donde Migita y col.<sup>[22]</sup> fueron pioneros de la reacción entre iodo o bromoarenos con tioles catalizada por paladio. A partir de entonces, muchos son los trabajos referentes a esta reacción pero por semejanza a nuestra química destacaremos de la bibliografía el trabajo desarrollado por Velmathi y col.<sup>[23]</sup> donde sintetizan una familia de disulfuros a partir de reacciones llevadas a cabo en microondas y en medio acuoso empleando Pd(OAc)<sub>2</sub> como precatalizador.

En base a estos antecedentes, se llevó a cabo una serie de ensayos cuyos resultados se resumen en la tabla A.5 y A.6.

**Tabla A.5.** Intentos para la reacción de formación de enlace C-S.



Entrada	T (°C)	[Base] (M)	Disolvente	Aditivo(mmol)	Conv.(%)
1	60	NaOH (2)	H <sub>2</sub> O	TBAB (1)	16
2	60	NaOH (2)	H <sub>2</sub> O/PrOH(1:1)	--	-
3	80	NaOH (2)	H <sub>2</sub> O	TBAB (1)	16
4	100	NaOH (2)	H <sub>2</sub> O	TBAB (1)	56
5 <sup>a</sup>	100	NaOH (2)	H <sub>2</sub> O	TBAB (1)	47
6	100	NaOH (2)	H <sub>2</sub> O(0,5mL)	TBAB (1)	57
7	80	KOH (1,5)	H <sub>2</sub> O	TBAB (1)	27
8	80	KF (1,5)	H <sub>2</sub> O	TBAB (1)	20
9	80	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5)	H <sub>2</sub> O	TBAB (1)	29
10 <sup>b</sup>	100	NaOH (2)	H <sub>2</sub> O	TBAB(1)	100

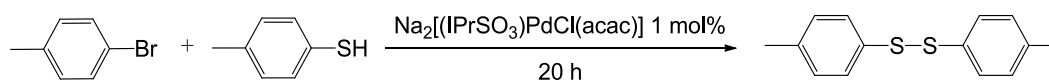
*Condiciones generales:* ArBr (0,50 mmol), ArSH (0,65 mmol, salvo en entradas 3 y 4 que se adiciona 1 mmol) y volumen total de disolvente (1 mL). <sup>a</sup>Na<sub>2</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] 1 mol% como catalizador. <sup>b</sup>Sin catalizador.

Si observamos la ecuación de la tabla A.5, en todos los experimentos realizados, se obtuvo el producto de sustitución nucleofílica producido por el ataque del tiolato al catión del TBAB, tratándose por tanto de una reacción no catalítica (compárese entrada 10 con el resto). Por ese motivo, se descarta seguir con este tipo de procesos.

Por ello, quisimos llevar a cabo la reacción con otro agente surfactante, en este caso se utiliza el tensioactivo TPGS-750M<sup>[9]</sup> en lugar del TBAB (tabla A.6), para suprimir la reacción de sustitución nucleofílica. Sin embargo, se obtuvo el producto de homoacoplamiento, tratándose además de otro proceso

no catalítico ya que se produce con completa conversión en ausencia de catalizador (compárese entrada 4 con el resto). Dado estos resultados, se descartó profundizar más en estos tipo de reacciones.

**Tabla A.6.** Intentos para la reacción de formación de enlace C-S.



Entrada	T (°C)	[NaOH] M	Disolvente	Aditivo (mL)	Conv.(%)
1 <sup>a</sup>	80	2	H <sub>2</sub> O	TPGS-750M (1)	30
2	100	2	H <sub>2</sub> O/ <sup>i</sup> PrOH (1:1)	--	-
3	100	2	H <sub>2</sub> O	TPGS-750M (1)	-
4 <sup>b</sup>	80	2	H <sub>2</sub> O	TPGS-750M (1)	100

*Condiciones generales:* ArBr (0,50 mmol), ArSH (0,65 mmol) y TPGS-750M (2 wt% H<sub>2</sub>O). <sup>a</sup>Se ha repetido la reacción y es reproducible el resultado. 27% Conv. <sup>b</sup>Sin catalizador.

## A.6. Reacción de Negishi

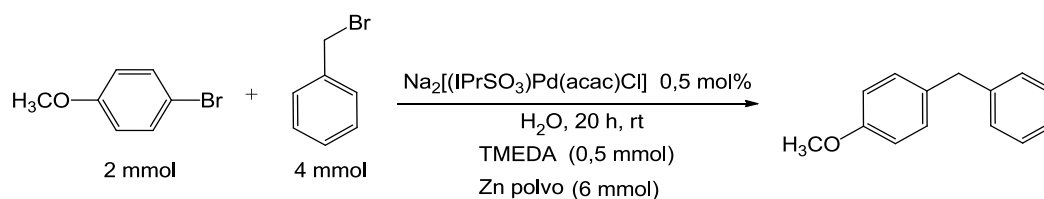
La reacción de Negishi es considerada una de las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio esenciales. A partir del desarrollo de la reacción de Heck, se investigaron diversas reacciones de acoplamiento cruzado, en las que se emplearon reactivos de Grignard, y haluros orgánicos, junto a sales de cobalto, níquel y hierro en cantidades catalíticas. Alternativamente también se estudiaron compuestos de litio. Sin embargo, estas reacciones presentan una baja quimioselectividad. Negishi<sup>[24]</sup> introdujo compuestos organometálicos de zinc como par nucleofílico en el acoplamiento cruzado.

Los compuestos organometálicos de zinc dieron rendimientos superiores, comparados con otros compuestos organometálicos, descritos hasta el momento. Sin embargo, dada la relativa inestabilidad de estos compuestos, su empleo en medios acuosos no ha sido muy estudiado. Normalmente los acoplamientos entre haluros organometálicos de cinc con haluros de arilo se ha llevado a cabo en disolventes orgánicos secos, tales como THF. Sin embargo, el grupo de investigación de Lipshutz<sup>[25]</sup> ha desarrollado un sistema micelar que permite llevar a cabo el acoplamiento C-C en medio acuoso, con bromuros de arilo y yoduros de alquilo en presencia de polvo de zinc y un catalizador de Pd.

En base a estos antecedentes, nos propusimos llevar a cabo la reacción de Negishi en medio acuoso. Comenzamos empleando las condiciones de reacción utilizadas por el grupo de Lipshutz<sup>[25]</sup> (tabla A.7). Estos autores describen que el uso de TMEDA como aditivo es esencial para la obtención del producto final, ya que actúa como un activador de la superficie del Zn en polvo y como estabilizador de los compuestos de Zn generados *in situ* en el medio de reacción, por ello se ha empleado en todos los ensayos realizados.

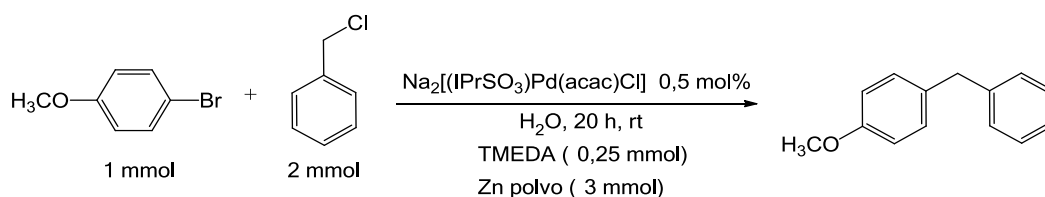
**Tabla A.7.** Reacción de Negishi.

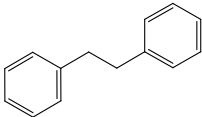
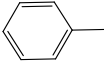
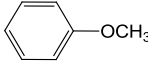
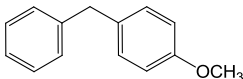
**a) Con bromuro de bencilo**



Conversión medida por <sup>1</sup> H RMN (%)						
Nº	Base [M]	Dte (mL)				
1	--	5	18	22	--	--
2 <sup>a</sup>	--	5	33	67	--	--
3	NaOH (1M)	5	9	28	--	3
4 <sup>b</sup>	NaOH (2M)	2,5	11	37	32	--
5 <sup>b,c</sup>	NaOH (2M)	2,5	12	35	15	--
6 <sup>b</sup>	NaOD (2M)	D <sub>2</sub> O 2,5	16	25	35	2

<sup>a</sup>Sin [Pd] ni 4-bromoanisol. <sup>b</sup> Bromuro de bencilo 2 mmol, 4-bromoanisol 1 mmol, TMEDA (0,25 mmol) y Zn polvo (3mmol). <sup>c</sup>TPG-750M 2,5 mL.

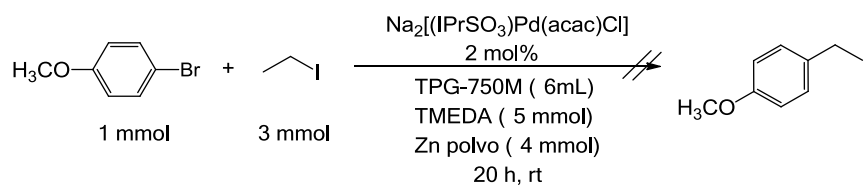
**b) Con cloruro de bencilo**

Conversión medida por $^1\text{H}$ RMN (%)						
Nº	Base [M]	Dte (mL)				
1	NaOH (1M)	5	4	43	7	4
2	NaOH (1M)	2,5	20	19	9	2
3 <sup>a</sup>	NaOH (1M)	2,5	5	33	4	1

<sup>a</sup> $\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$  (1:1).

Se ha intentado llevar a cabo la reacción entre el 4-bromoanisol y el bromuro de bencilo (tabla A.7, apartado a) y cloruro de bencilo (tabla A.7, apartado b) con distintas condiciones. Cabe destacar, que en en ninguno de los casos se obtiene más de un 5% del producto deseado. Se forman principalmente productos de hidrodeshalogenación del bromoanisol y del haluro de bencilo junto con el producto de homoacoplamiento del haluro de bencilo. No obstante, las reacciones de homoacoplamiento e hidrodeshalogenación del bromuro de bencilo se producen también en ausencia de catalizador (apartado a, entrada 2), probablemente debido a la formación de compuestos de zinc.

Finalmente, se quiso intentar la reacción empleando yoduro de etilo, según las condiciones descritas en la bibliografía,<sup>[25a]</sup> pero a pesar de todos los intentos realizados, tampoco los resultados fueron satisfactorios. Una vez elaborada la reacción, se recuperaban los reactivos de partida inalterados. En el esquema A.2 se muestra, a modo ejemplo, una de las pruebas llevadas a cabo.



**Esquema A.2.** Reacción con yoduro de etilo

## A. Bibliografía

- [1] a) Gordillo, A.; Ortuño, M. A.; López-Mardomingo, C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; de Jesús, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13749-13763. b) Gordillo, A.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4584-4585. c) Gordillo, A.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3517-3520.
- [2] Liu, X.; Zhao, X.; Lu, M. *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 1549-1556.
- [3] Tao, L.-M.; Li, Q.-G.; Liu, W.-Q.; Zhou, Y.; Zhou, J.-F. *J. Chem. Res.* **2011**, *35*, 154-156.
- [4] Wang, D.; Liu, W.; Bian, F.; Yu, W. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 2052-2059.
- [5] Liu, Q.-X.; Zhang, W.; Zhao, X.-J.; Zhao, Z.-X.; Shi, M.-C.; Wang, X.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1253-1261.
- [6] Demir, S.; Zengin, R.; Ozdemir, I. *Heteroat. Chem.* **2013**, *24*, 77-83.
- [7] Ma, M.-T.; Lu, J.-M. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 175-179.
- [8] a) Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1439. b) Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15914-15917.
- [9] a) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379-4391. b) Lipshutz, B. H.; Petersen, T. B.; Abela, A. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333-1336. c) Lipshutz, B. H.; Abela, A. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5329-5332.
- [10] a) Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salome, C.; Schmitt, M. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4170-4178. b) Salome, C.; Wagner, P.; Bollenbach, M.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Schmitt, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3413-3421.
- [11] Hirai, Y.; Uozumi, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1103-1105.
- [12] Le Duc, G.; Meiries, S.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, *32*, 7547-7551.
- [13] Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Sayah, M.; Valente, C. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 2443-2452.
- [14] Wheaton, C. A.; Bow, J.-P. J.; Stradiotto, M. *Organometallics* **2013**, *32*, 6148-6161.
- [15] a) Chartoire, A.; Boreux, A.; Martin, A. R.; Nolan, S. P. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 3840-3843. b) Tardiff, Bennett J.; Stradiotto, Mark; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *21*, 3972-3977.
- [16] Dallas, A. S.; Gothelf, K. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3321-3323.
- [17] a) Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119-2183. b) Lentz, D.; Braun, T.; Kuehnle, M. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3328-3348.
- [18] a) Sabater, S.; Mata, J. A.; Peris, E. *Organometallics* **2015**, *34*, 1186-1190 b) Sabater, S.; Mata, J. A.; Peris, E. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 3553-3557.
- [19] a) Luh, T.-Y.; Lee, C.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3875-3885. b) Dong, D.; Ouyang, Y.; Yu, H.; Liu, Q.; Liu, J.; Wang, M.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4535-4537.
- [20] Guindon, Y.; Frenette, R.; Fortin, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1357-1359.
- [21] Van Bierbeek, A.; Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6283-6286.
- [22] Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385-1389.
- [23] Velmathi, S.; Vijayaraghavan, R.; Amarendar, C.; Pal, R. P.; Vinu, A. *Synlett.* **2010**, 2733-2736.
- [24] E.-I. Negishi, A. O. King, y N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823.
- [25] a) Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4742-4744. b) Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Wattenberg, A.; Lipshutz, B. H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 562-564. c) Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15592-15593.

## ***Conclusiones***

---





En esta Tesis Doctoral, se ha llevado a cabo la activación de cloruros de arilo en la reacción de Hiyama en medio acuoso empleando los complejos NHC de Pd(II) hidrosolubles sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación. La mayoría de los cloruros de arilo probados en este estudio presentan buenos rendimientos hacia la formación del bifenilo deseado trabajando a temperaturas relativamente elevadas, cargas de precatalizador del 2 mol%, TBAB, medio anaeróbico e hidróxido de sodio como base. Sin embargo, la reacción es muy sensible a los cambios en la naturaleza del cloruro de arilo, especialmente con los sustratos impedidos y desactivados electrónicamente, donde el rendimiento decrece considerablemente. Para llevar a cabo la reacción con rendimientos eficaces es necesario utilizar TBAB y aislar previamente los silanolatos, asegurando la ausencia de etanol, obteniéndose los mejores resultados con el hidroximetilfenil silanolato de sodio.

Se ha preparado el primer ligando hidrosoluble altamente impedido estéricamente de tipo IPent-SO<sub>3</sub> y se ha puesto a punto la síntesis del nuevo complejo hidrosoluble Na<sub>2</sub>[(IPent-SO<sub>3</sub>)PdCl(alilo)], el cual ha servido como producto de partida para sintetizar el complejo Na<sub>3</sub>[(IPent-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>]. Los compuestos han sido caracterizados mediante espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y espectrometría de masas. Los complejos preparados son solubles en agua y en disolventes polares como el DMSO o alcoholes. El enlace Pd-NHC en los complejos IPentSO<sub>3</sub>-Pd(II) es relativamente estable frente a la hidrólisis, a t.a., y durante períodos de días se mantiene inalterado, aunque a 80 °C se observa descomposición a Pd negro al cabo de aproximadamente un día. Los complejos presentan una actividad notable en las reacciones de Suzuki-Miyaura llevadas a cabo en medio acuoso, siendo Na<sub>3</sub>[(IPent-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] más activo, aunque no superan los resultados obtenidos con los complejos IPr-SO<sub>3</sub> de estructura referible.

Para la mayor comprensión de la actividad del complejo Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] y el efecto del oxígeno en la reacción de Suzuki-Miyaura, se ha realizado una serie de seguimientos de reacción que demuestran que bajo atmósfera inerte, en D<sub>2</sub>O es más rápida que en mezclas D<sub>2</sub>O/*i*PrOD. La presencia de oxígeno en el medio de reacción ralentiza la reacción, siendo más acusado el efecto en mezclas D<sub>2</sub>O/*i*PrOD, debido a la mayor solubilidad del oxígeno en el alcohol isopropílico respecto al agua, facilitando el acoplamiento

oxidativo del ácido fenilborónico antes que la reacción de SM. Todos los resultados obtenidos en tubo de RMN han sido extrapolados a escala de síntesis, siendo muy acusado el efecto del oxígeno e incluso de trazas de aire cuando se emplean mezclas H<sub>2</sub>O/*i*PrOH. En el caso de las reacciones llevadas a cabo en agua, sólo si hay una presión suficiente de oxígeno que facilite antes el acoplamiento oxidativo del ácido fenilborónico, no se produce SM, por tanto las reacciones se pueden efectuar sin problema al aire y en matraz cerrado con poco volumen muerto, sin prácticamente pérdidas en el rendimiento.

Utilizando Na<sub>3</sub>[(IPr-SO<sub>3</sub>)PdCl<sub>3</sub>] como catalizador, se ha obtenido un protocolo sencillo y muy eficaz para la síntesis de diferentes familias de productos orgánicos: bifenilos, derivados heterocíclicos, vinilos, y reacciones tándem “one pot”, bajo condiciones de reacción moderadas y llevadas a cabo sólo en agua, independientemente de la naturaleza de los sustratos.

Los excelentes resultados se han repetido en reacciones de mono y doble arilación de SM a partir de 1-bencil(metil)-4,5-dicloro-1*H*-imidazol con buenas selectividades y rendimientos. La reacción de acoplamiento C-C llevada a cabo en medio H<sub>2</sub>O:*i*PrOH sufre competencia con la reacción de hidrodeshalogenación, siendo la primera más lenta en las condiciones ensayadas. Esto hace posible hidrodeshalogenar la posición 5, más reactiva, y arilar la posición 4 en un solo proceso. Se ha optimizado la reacción de mono hidrodeshalogenación en posición C<sup>5</sup>-Cl en derivados de 4,5-dicloroimidazol y un protocolo eficiente y selectivo para la síntesis de una familia de derivados del 1-bencil(metil)-1*H*-imidazol combinando reacciones de SM e HD. Así mismo, se han extendido al estudio de ácidos borónicos de distinta naturaleza, destacando en este punto un sencillo proceso tándem “one pot” de dos acoplamientos SM consecutivos para conducir a derivados de imidazol con arilos distintos en las posiciones 4 y 5 del ciclo.